

MEG-Untersuchungen somatosensorisch evozierter Aktivität

im Kontext der interhemisphärischen Inhibition und
Reduktionsmechanismen in Diskriminationsaufgaben

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Felizitas Edda Gerda Langer

Geboren am 7.2.1993 in Bielefeld

Gutachter

1:

2:

3:

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Zusammenfassung.....	6
2 Einführung.....	8
3 Theoretische Grundlagen und Stand der Forschung	9
3.1 Neuroanatomische und -physiologische Grundlagen	9
3.1.1 Taktile Wahrnehmung und mechanosensible Rezeptoren	9
3.1.2 Neuronale Prinzipien der Reizverarbeitung	10
3.2 Grundlagen der Magnetoenzephalografie	12
3.2.1 Entstehung elektromagnetischer Signale	12
3.2.2 Neuronal evozierte Aktivität	15
3.2.3 Funktionsweise der MEG	16
3.2.4 Inverses Problem	17
3.3 Modulation der primären SEF und SEP	19
3.3.1 Laterale Inhibition	20
3.3.2 Lateralität und Händigkeit.....	22
3.3.3 Interhemisphärische Inhibition.....	25
4 Hypothesen	28
5 Materialien und Methoden.....	29
5.1 Stichprobe.....	29
5.2 Untersuchungsdesign.....	30
5.3 Technischer Aufbau und Ablauf der Untersuchung	32
5.3.1 Vorbereitung.....	33
5.3.2 Messung	33
5.4 Datenauswertung	36
5.4.1 Vorverarbeitung	36
5.4.2 Berechnung der Dipolstärke und der MGFP	38
5.4.3 Performance	39
5.4.4 Statistik.....	40

6	Ergebnisse	43
6.1	Ausschluss von Versuchsteilnehmern bei der Auswertung.....	43
6.2	Ausführung der Diskriminationsaufgaben.....	43
6.3	Quellenrekonstruktion	44
6.4	Überprüfung der Hypothesen	46
6.4.1	Hypothese I	48
6.4.2	Hypothese II	50
6.4.3	Hypothese III.....	52
7	Diskussion	54
7.1	Hypothese I.....	54
7.2	Hypothese II	58
7.3	Hypothese III	63
8	Schlussfolgerungen	66
9	Literaturverzeichnis	68
	Anhang	75
	Abbildungsverzeichnis	75
	Tabellenverzeichnis	75
	Danksagung	76
	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Ehrenwörtliche Erklärung.....	77
	CD	

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
\hat{y}	geschätztes Randmittel
μAmm	Mikroamperemillimeter, Einheit der Dipolstärke
B	Formelzeichen der magnetischen Flussdichte, in der Einheit Tesla
BDL	Messabschnitt: <u>b</u> eidseitige Stimulation - <u>D</u> iskriminationsaufgabe an der <u>l</u> inken Hand
BDR	Messabschnitt: <u>b</u> eidseitige Stimulation - <u>D</u> iskriminationsaufgabe an der <u>r</u> echten Hand
BEM	boundary element model, Randelementemethode
BKD	Messabschnitt: <u>b</u> eidseitige Stimulation - <u>k</u> eine <u>D</u> iskriminationsaufgabe
BOLD	blood oxygen level dependent
D	Diskrimination
EEG	Elektroenzephalografie
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
EKD	Messabschnitt: <u>e</u> inseitige Stimulation rechts - <u>k</u> eine <u>D</u> iskriminationsaufgabe
EKG	Elektrokardiografie
EOG	Elektrookulografie
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Signal
ERF	event related Field, Ereignis bezogenes Feld
ERP	event related Potential, Ereignis bezogenes Potential
FEM	finite element model, Methode der finiten Elemente
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
fT	Femtotesla, Einheit der magnetischen Flussdichte
GEE	generalized estimating equations
H	Hemisphäre
HPI	head positioning indexing, Kopfpositionsmessung
HV	Hemisphärenvergleich
Hz	Hertz, Einheit der Frequenz
I	Interaktion

Abkürzung	Erklärung
IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potential
kHz	Kilohertz, Einheit der Frequenz
LH	linke Hemisphäre
LQ	Lateralitätsquotient
M	Messabschnitt
M1	primär motorischer Kortex
M50	Amplitude um 50 ms post Stimulus
MEG	Magnetoenzephalografie
MF	Mittelfinger
MGFP	mean global field power, in der Einheit Femtotesla
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunde, Einheit der Zeit
NBR	negative BOLD response, negative BOLD-Antwort
NT	Non-Target, Nichtzielreiz
PBR	positive BOLD response, positive BOLD-Antwort
PC	Pacinian corpuscle, Pacini-Körperchen
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
Q	Formelzeichen der elektrischen Ladung, in der Einheit Coulomb
RA	rapidly adapting, schnell adaptierend
RF	rezeptives Feld
RH	rechte Hemisphäre
S1	primär somatosensorischer Kortex
S2	sekundär somatosensorischer Kortex
SA	slowly adapting, langsam adaptierend
SEF	somatosensorisch evoziertes Feld
SEP	somatosensorisch evoziertes Potential
SOA	Stimulus-Onset-Asynchronie
SQUID	super conducting quantum interference device, supraleitende Quanteninterferenzeinheit
T	Target, Zielreiz
Tab.	Tabelle
ZF	Zeigefinger
β	Regressionskoeffizient

1 Zusammenfassung

Die vorliegende experimentelle Arbeit hatte die Untersuchung der diskriminatorischen Reizverarbeitung, Lateralität und interhemisphärischer Inhibitionsprozesse im somatosensorischen System zum Gegenstand. Dazu wurden magnetoenzephalografische Messungen an gesunden Probanden durchgeführt, wobei nach taktiler Stimulation beider Zeige- und Mittelfinger somatosensorisch evozierte Felder (SEF) des primär somatosensorischen Kortex (S1) abgeleitet wurden. Die Studie erbrachte neue Erkenntnisse über die Beeinflussung der SEF einer Hand durch zusätzliche Stimulation der anderen Hand.

In die Untersuchung konnten 24 gesunde Probanden eingeschlossen werden, die dem Edinburgh Handedness Inventory (EHI) zufolge ausnahmslos rechtshändig waren. Den Teilnehmern wurden über Luftdruckstimulatoren Berührungsreize an den Fingerbeeren der Zeige- und Mittelfinger beider Hände appliziert, wobei die sensorische Reizung der Finger einzeln und in pseudorandomisierter Reihenfolge erfolgte. Das Studienkonzept umfasste insgesamt vier verschiedene Durchläufe pro Sitzung eines Probanden: 1. Die einseitige Stimulation des Zeige- und des Mittelfingers der rechten Hand - ohne Ausführung einer Diskriminationsaufgabe (EKD genannt). 2. Die beidseitige Stimulation der Zeige- und Mittelfinger - ohne Ausführung einer Diskriminationsaufgabe (BKD). 3. Die beidseitige Stimulation der Zeige- und Mittelfinger - Ausführung einer Diskriminationsaufgabe an der rechten Hand (BDR). 4. Die beidseitige Stimulation der Zeige- und Mittelfinger - Ausführung einer Diskriminationsaufgabe an der linken Hand (BDL). Die Reihenfolge der vier Messabschnitte differierte zwischen den Probanden. Bei Bewältigung der Diskriminationsaufgaben (BDR und BDL) wurden die Teilnehmer aufgefordert, sich auf die Abfolge von Berührungsreizen im Sinne einer One-Back-Aufgabe zu konzentrieren. Als Zielreiz galt die aufeinander folgende zweimalige Stimulation des Zeige- oder des Mittelfingers der fokussierten Hand.

Das Augenmerk der Datenauswertung lag auf dem Zeitpunkt um 50 ms post Stimulus, der dem ersten kortikalen Verarbeitungsschritt in S1 entspricht. Nach Artefaktbereinigung und Mittelung der Datensätze der vier Messabschnitte EKD, BKD, BDR und BDL erfolgte die Quellenrekonstruktion der kortikalen Aktivierung in Form eines Stromdipols; neben der Dipolstärke wurde die Mean Global Field Power (MGFP) der M50-Komponente berechnet. Die daran anschließende statistische Auswertung bediente sich verallgemeinerter Schätzgleichungen, die die zentralen Einflussfaktoren des Experiments ermittelten.

Anhand des beschriebenen Studiendesigns galt es insgesamt drei Hypothesen zu prüfen, die vor dem Hintergrund der Modulation der primären SEF aufgestellt wurden.

In den bisherigen MEG-Studien wurde eine Signalminderung der M50-Komponente infolge einer erhöhten Diskriminationsanforderung lediglich bei einseitiger taktiler Stimulation (nur rechtsseitig) und visueller oder akustischer Ablenkung ermittelt (Huonker et al. 2006, Götz et al. 2011, Hanke et al. 2016). Die vorgelegte Untersuchung zeigt, dass sich der Reduktionsmechanismus in Diskriminationsaufgaben auch innerhalb des mechanosensiblen Systems bei bilateraler taktiler Reizung im MEG abbildet - und zwar sowohl an der rechten, hier dominanten als auch - erstmals - an der linken, hier subdominanten Hand. Die Resultate untermauern den der Signalminderung zugrunde liegenden Mechanismus der lateralen Inhibition als global wirkendes Funktionsprinzip der somatosensorischen Reizverarbeitung.

Weiterhin war - unter Voraussetzung eines wirksamen Reduktionsmechanismus - zu untersuchen, ob dieser bei Rechtshändern in der linken Hemisphäre aufgrund bestehender anatomischer und funktionaler Asymmetrien der S1-Kortizes (Sörös et al. 1999, Jung et al. 2003, Jung et al. 2008) stärker ausgeprägt ist als in der rechten Hemisphäre. Die Ergebnisse bestätigen den weitaus größeren Einfluss der Ausführung einer Diskriminationsaufgabe auf die primären SEF der rechten im Vergleich zur linken Hand und stützen die Hypothese einer vermehrten lateralen Inhibition bei Reizdiskrimination am rechten Zeige- und Mittelfinger aufgrund eines möglicherweise linkshemisphärisch vergrößerten Areals, das mit einer größeren Anzahl aktiver Neurone einhergeht. Damit zeigt die Studie vertiefende Aspekte zu rechtslinks-hemisphärischen Asymmetrien der primär somatosensiblen Reizverarbeitung bei Rechtshändern auf.

Eng verbunden mit der Lateralisation kortikaler Funktionen ist der interhemisphärische Informationsaustausch, der einen weiteren Forschungsgegenstand dieser Arbeit bildete. In der Annahme direkter inhibitorischer Verbindungen zwischen den S1-Kortizes sollte die beidseitige taktile Reizung der rechten und linken Zeige- und Mittelfinger zu kleineren SEF im linken S1 führen als die einseitige Stimulation der rechten Hand. Die dabei erwartete Signalminderung aufgrund einer - von der zusätzlich stimulierten Gegenseite ausgehenden - interhemisphärischen Inhibition (IHI) konnte nicht nachgewiesen werden. Der Grund für das Ausbleiben eines Korrelats der IHI im MEG dürfte am ehesten im zeitlichen Aspekt des experimentellen Designs liegen. Da aus den Ergebnissen der Arbeit keine inhibitorische Interaktion der Hemisphären abzuleiten war, ist anzunehmen, dass die IHI nicht über einen längeren (wie dem hier verwendeten) Zeitraum im Sekundenbereich anhält.

2 Einführung

Dem Neurophysiologen und Nobelpreisträger Eric Kandel zufolge bildet die Ergründung des menschlichen Geistes die zentrale Herausforderung für die Wissenschaft des 21. Jahrhunderts (Kandel 2012). In seinem Buch „Das Zeitalter der Erkenntnis“ beschreibt er, wie durch die Fusion von Neurowissenschaft und Kognitionspsychologie neue und tiefere Einsichten über subjektive und objektive Wahrnehmungsprozesse vermittelt werden können.

In der - aus dieser Fusion hervorgehenden - kognitiven Neurowissenschaft wurde die Frage nach der funktionalen Lateralisation des Gehirns über lange Zeit aktiv diskutiert, die es in Bezug auf die verschiedenen Sinnes- und höheren Kognitionssysteme weiterhin zu ergründen gilt. In den Sechzigerjahren begann Micheal Gazzaniga zusammen mit Roger Sperry und Joseph Bogen experimentelle Untersuchungen mit Split-Brain-Patienten durchzuführen, bei denen das Corpus callosum durchtrennt worden war (Gazzaniga et al. 1962, Bogen und Gazzaniga 1965, Gazzaniga et al. 1967). Es folgten zahlreiche weitere Patientenstudien, dem Umstand geschuldet, dass die Callostomie damals eine bewährte Behandlungsmethode der therapierefraktären Epilepsie darstellte und den Wissenschaftlern aus diesem Grund ausreichend viele Probanden zur Verfügung standen. Gemeinsam lieferten sie revolutionierende Erkenntnisse über Lateralität und Konnektivität der rechten und linken Gehirnhälfte und überwandene die damals weit verbreitete Theorie von zwei getrennten mentalen Systemen. Micheal Gazzaniga reflektierte viele Jahre später in seinem Buch „Die Ich-Illusion“ die von ihm vorgenommenen Split-Brain-Untersuchungen vor dem Hintergrund der komplexen funktionellen Unterteilung des Corpus callosum und erklärte, warum die Kommunikation beider Hemisphären, die über differente Funktionen verfügen, zur Entwicklung einer Gedächtnisleistung und darüber hinaus eines Bewusstseins unerlässlich sei (Gazzaniga 2012).

Den Forschungsgegenstand der vorliegenden Arbeit bildeten die Händigkeit als Teil der Lateralität und damit verbundene transcallosale Inhibitionsprozesse, die im primären somatosensorischen System untersucht wurden. Insbesondere galt es die Verarbeitung von Berührungsreizen an Zeige- und Mittelfinger beider Hände anhand der Magnetoenzephalografie darzustellen. Hinsichtlich der Ergründung neuronaler Mechanismen sei auf Immanuel Kant hingewiesen, der die Hände als äußeres Gehirn des Menschen bezeichnet haben soll (Katz 1925).

3 Theoretische Grundlagen und Stand der Forschung

3.1 Neuroanatomische und -physiologische Grundlagen

Die neurowissenschaftliche Grundlage dieser experimentellen Arbeit ist der Tastsinn - einer der klassischen fünf Sinne, mit denen der Mensch seine Umwelt wahrnimmt. Qualitativ können innerhalb dieser Sinnesmodalität Druck-, Berührungs-, Spannungs-, Vibrations- und Kitzelempfindungen differenziert werden.

3.1.1 Taktile Wahrnehmung und mechanosensible Rezeptoren

Die Forschungsthemen der Arbeit wurden bezogen auf die taktile Wahrnehmung aufgestellt, die als passive Wahrnehmung mechanischer Reize definiert ist. Daneben steht die haptische Wahrnehmung, die das aktive Erfassen von Größe, Form und Oberflächenbeschaffenheit eines Objekts bezeichnet, die indes hier nicht Gegenstand der Betrachtung ist.

Die verschiedenen Rezeptoren zur Vermittlung der mechanischen Sinne werden in der Neurophysiologie anhand ihres Antwort- und Adaptationsverhaltens, insbesondere der Geschwindigkeit und des Ausmaßes ihrer Adaptation, klassifiziert (Meßlinger 2014a):

- Zu den langsam adaptierenden Rezeptoren (SA = slowly adapting) zählen Merkel-Zellen (SA I) und Ruffini-Körperchen (SA II), die vor allem über die Kodierung der Reizstärke Druck- und Spannungsempfindungen vermitteln.
- Schnell adaptierende (RA = rapidly adapting) Rezeptoren sind die Meissner-Tastkörperchen in der Leistenhaut, respektive die Haarfollikel-Rezeptoren als Korrelat in der Felderhaut, die auf die Reizgeschwindigkeit zur Wahrnehmung von feinen Berührungen reagieren.
- Sehr schnell adaptierende Rezeptoren sind die Pacini-Körperchen (PC = Pacinian corpuscle), die als Vibrationsrezeptoren mit ihrer Entladungsfrequenz die Bewegungs- und Geschwindigkeitsänderung eines mechanischen Reizes abbilden.

Nach heutigem Stand der Forschung kann als gesichert angenommen werden, dass mit der Luftdruckstimulation der Fingerbeere - der auch hier angewendeten Methode - in erster Linie die Meissner-Tastkörperchen aufgrund ihres ausgeprägten Differentialverhaltens angesprochen werden (Forss et al. 1994, Rossini et al. 1996). Meissner-Körperchen reagieren bei Hautberührung vor allem auf die Veränderung der Reizstärke und sind deshalb in der Lage, die (im hiesigen Versuch an Zeige- und Mittelfinger) applizierten schnell wechselnden Berührungsreize zu kodieren. Die ausgesprochen hohe mechanosensible Leistung der

Fingerendglieder beruht auf der hohen Dichte an Meissner- und Merkel-Zellen, die nach Auffassung einzelner Autoren die höchste Dichte der gesamten Körperoberfläche überhaupt darstellt (Meßlinger 2014a).

3.1.2 Neuronale Prinzipien der Reizverarbeitung

Die Fingerendglieder des Zeige- und Mittelfingers sind autonome Innervationsgebiete des Nervus medianus. Die Kodierung der taktilen Information erfolgt entlang von Nervenfasern der Klasse A β (nach Erlanger und Gasser) über Salven von Aktionspotentialen, deren Frequenz proportional zur Erregungsstärke der oben genannten korpuskulären Rezeptoren ist.

Die Signale der Meissner-Tastkörperchen der Fingerbeere werden über drei nachgeschaltete Neurone des lemniskalen Systems zum Kortex geleitet. Das Soma des ersten Neurons liegt im Spinalganglion und projiziert über den ipsilateralen Fasciculus cuneatus zum Hirnstamm. Dort wird es im Nucleus cuneatus auf das zweite Neuron umgeschaltet. Dessen Axone kreuzen danach auf die Gegenseite und verlaufen weiter im Lemniskus medialis zum Nucleus ventralis posterior des Thalamus. Nach Umschaltung auf das dritte Neuron ziehen die Nervenfasern zur primär somatosensorischen Rinde (S1) in den Gyrus postcentralis.

Die Vermittlung der mechanosensiblen Qualitäten folgt allgemeinen neuronalen Prinzipien der peripheren und zentralen Reizweiterleitung, die weithin in allen sensorischen Systemen gelten. Komplexe neuronale Netzwerke entstehen durch divergente und konvergente Verschaltungen der Nervenzellen auf dem Weg zum primär somatosensorischen Kortex, die eine kritische Informationsverarbeitung ermöglichen und bestimmte Signale hervorheben und andere wiederum unterdrücken können. Zur Sicherung des Informationsflusses projiziert ein Neuron auf mehrere nachgeschaltete Nervenzellen (Divergenz). Umgekehrt erhält ein Neuron Informationen von vielen ihm vorangeschalteten Zellen (Konvergenz).

Besonders wichtig für die Betrachtung dieser Arbeit das Verständnis der lateralen Inhibition als ein wesentlicher Mechanismus der sensorischen Informationsverarbeitung. Ausgangspunkt ist die Organisation von Nervenbahnen in rezeptiven Feldern, begriffen als Bereich von Rezeptoren auf der Haut, der durch Neurone im Rückenmark und im Kortex abgebildet wird. Die am stärksten gereizten Neurone bilden das Zentrum, weniger stark aktivierte Zellen das Umfeld eines rezeptiven Feldes. Das Wesen der lateralen Inhibition besteht nun darin, dass zur Erregungsbegrenzung die benachbarten Nervenzellen bzw. -bahnen gegenseitig über inhibitorische Interneurone gehemmt werden.

In Abbildung 3-1 A kann schematisch nachvollzogen werden, wie durch laterale Inhibition eine Kontrastverstärkung von nah beieinander liegenden Hautreizen (orange Pfeile) erreicht wird. Zwei benachbarte Rezeptoren werden beispielhaft mit einer Stärke von 8 Einheiten aktiviert, die sich zwischen diesen beiden Rezeptoren überlagert und seitlich gleichmäßig abfällt. Die Weiterleitung der Erregung erfolgt dann mit einfacher Intensität und die laterale Inhibition um den Faktor 0,5. Dadurch können die Hautreize nach einem neuronalen Verarbeitungsschritt diskriminiert werden, wohingegen sie auf Rezeptorebene räumlich nicht voneinander zu trennen sind. In Abbildung 3-1 B sind für die zwei Verarbeitungsebenen die zugehörigen Diagramme dargestellt, die die Erregungsintensität der einzelnen Neurone angeben.

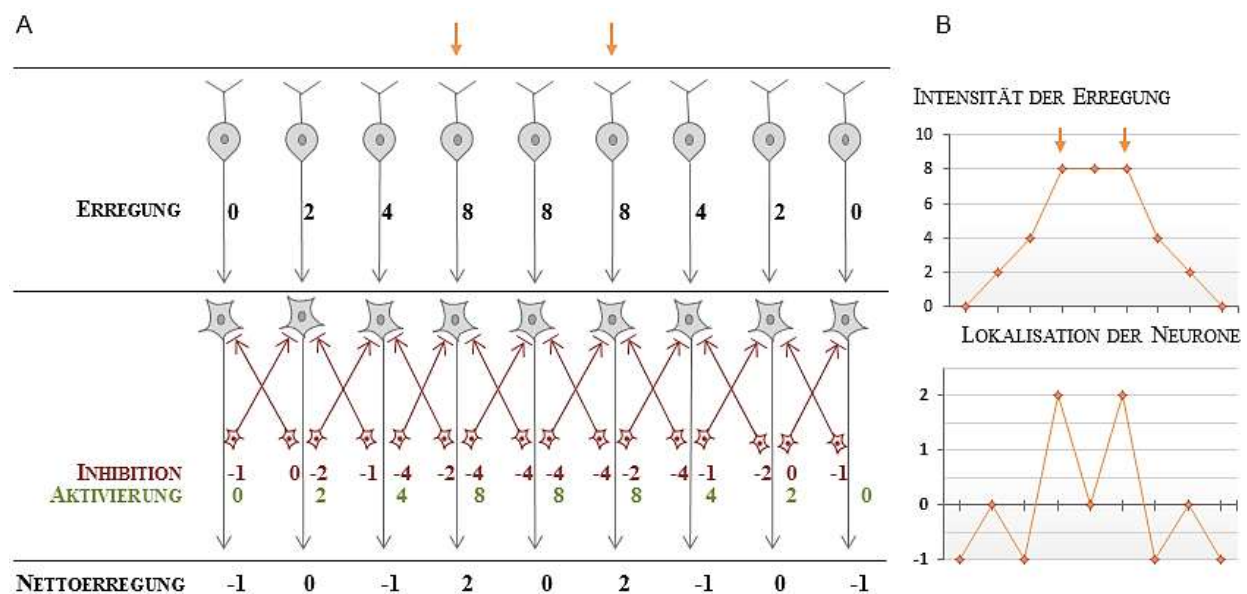


Abb. 3-1: Laterale Inhibition

Ein erster kortikaler Verarbeitungsschritt sensorischer Informationen erfolgt in der primär somatosensorischen Rinde (S1), die nach zytoarchitektonischen Merkmalen in die Brodmann-Areale 1, 2, 3a und 3b unterteilt wird. Die Mechanoafferenzen projizieren überwiegend in die Areale 1 und 3b (Meßlinger 2014b), in denen die kortikalen rezeptiven Felder der Somatotopie folgen (Baumgartner et al. 1991). Nach der Reizlokalisation in S1 findet die Interpretation komplexer Hautreize in der sekundär somatosensorischen Rinde (S2) statt. Die integrative Verarbeitung von Berührungsempfindungen und Sinneseindrücken anderer Modalitäten wird höheren Zentren, insbesondere dem posterioren parietalen Kortex und der posterioren Inselrinde zuteil (Trepel 2015).

3.2 Grundlagen der Magnetoenzephalografie

Die Hirnaktivität kann mit einer Vielzahl von Messmethoden aufgezeichnet werden. Dabei verfügen funktionell bildgebende Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) und die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) über eine gute räumliche, jedoch - da auf hämodynamischen Prozessen basierend - über eine schlechte zeitliche Auflösung. Demgegenüber besitzen die Magneto- und Elektroenzephalografie zwar ein begrenztes räumliches, aber das höchste zeitliche Auflösungsvermögen aller derzeit verfügbaren nichtinvasiven Verfahren (Birbaumer und Schmidt 2010a). MEG und EEG gehen aus demselben neurobiologischen Mechanismus hervor und bilden die neuronale Aktivität des Kortex direkt ab. In diesem Projekt wurde die MEG zur Analyse der zentralen Verarbeitung von Berührungseizen herangezogen, weil diese - wie im Folgenden eingehend erläutert wird - ein höheres räumliches Auflösungsvermögen bei der Darstellung kortikaler Erregungen aufweist als die EEG.

3.2.1 Entstehung elektromagnetischer Signale

Die neurophysiologische Grundlage für MEG und EEG bildet die Zytoarchitektur des Neokortex, in dem die Pyramidenzellen gleichmäßig senkrecht zur Kortexoberfläche angeordnet sind (Birbaumer und Schmidt 2010a). Nach Aktivierung durch thalamo- und intrakortikale Afferenzen entstehen an den apikalen Dendriten exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP), die einen intra- und extrazellulären Ionenfluss entlang des Neurons anregen. In Abbildung 3-2 ist die Depolarisation eines kortikalen Dendriten dargestellt, die zu einem Kationenstrom in die Zelle und danach in Richtung des Somas führt. Im Extrazellulärmedium entsteht ein passiver Volumenstrom, der der intrazellulären Ladungsbewegung entgegengesetzt ist. Im Umfeld des Dendriten wird durch den Stromeintritt in die Zelle ein negatives Feldpotential erzeugt, das man als Stromsenke bezeichnet. Nahe dem Somas entsteht in der Umgebung des Stromaustritts ein positives Feld, die Stromquelle. Durch eine synchronisierte synaptische Aktivität von etwa zehntausend beteiligten apikalen Dendriten kann letztendlich ein zu den Pyramidenzellen parallel gerichteter Stromdipol abgeleitet werden (Lopes da Silva 2010).

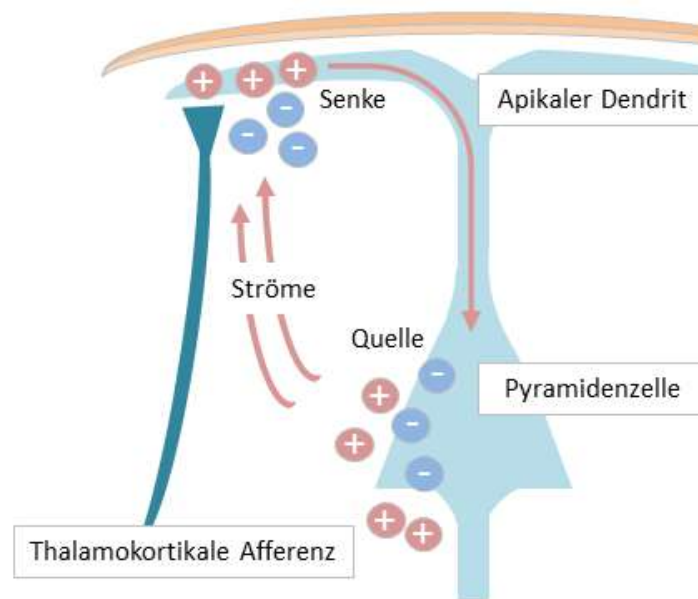


Abb. 3-2: Erregung eines kortikalen Dendriten

Die durch Inhibition an den Pyramidenzellen entstehenden postsynaptische Potentiale (IPSP) sind kaum an der Entstehung der magneto- und elektroenzephalografischen Signale beteiligt, weil die dabei fließenden intra- und extrazellulären Ionenströme deutlich geringer ausgeprägt sind als bei den EPSP (Birbaumer und Schmidt 2010a).

Die Elektroenzephalografie zeichnet die Potentialdifferenzen auf, die durch die extrazellulären Volumenströme hervorgerufen werden. Dabei werden die elektrischen Signale um den Faktor 10 durch Gewebswiderstände vermindert und an den Meningen, dem Schädelknochen und der Haut gestreut. Die Signale, die mit der EEG abgeleitet werden, sind hundert- bis tausendmal kleiner als an den Zellen selbst und liegen im Bereich von 1 - 100 μV (Birbaumer und Schmidt 2010a). Durch den Liquor cerebrospinalis können thalamische und Hirnstammpotentiale an die Oberfläche geleitet und von den EEG-Elektroden detektiert werden.

Auch die Magnetoenzephalografie erlaubt die Abbildung der elektrischen Aktivität der kortikalen Neurone, weil von jeder bewegten Ladung ein magnetisches Feld ausgeht. Dabei spiegeln die biomagnetischen Signale die intrazellulären Ströme wider. Gemäß des Abstandsquadratgesetzes $\vec{B} \sim \frac{1}{r^2}$ für die magnetische Flussdichte \vec{B} nimmt das gemessene Magnetfeld mit zunehmendem Abstand der kortikalen Quellen zu den Sensoren sehr stark ab. Im Umkehrschluss folgt hieraus für die Auswertung der magnetoenzephalografischen Daten, dass die neuronale Aktivität aus der Tiefe des Gehirns in zu vernachlässigendem Umfang zu den gemessenen Signalen am Sensor beiträgt. Die magnetische Feldstärke wird zudem nur

unwesentlich (im Gegensatz zum EEG) von den wechselnden Leitfähigkeiten der zephalen Strukturen zwischen Kortex und den Sensoren beeinflusst. Daher erlaubt die MEG eine exaktere Quellenrekonstruktion, als dies bei der EEG in Bezug auf Aktivität kortikalen Ursprungs möglich ist. Der entscheidende Vorteil der MEG gegenüber der EEG liegt also in dem höheren räumlichen Auflösungsvermögen für die Darstellung kortikaler Erregungen (Lopes da Silva 2010).

Das Auflösungsvermögen für magnetische Signale kann bei der Quellenrekonstruktion anhand des Konfidenzvolumens abgeschätzt werden. Das Konfidenzvolumen ist definiert als Volumenbereich, in dem die Signalquelle zu 95 prozentiger Wahrscheinlichkeit tatsächlich lokalisiert ist. Das räumliche Auflösungsvermögen der MEG wird von der Elektrokortikografie übertroffen, einer invasiven Methode zur direkten Ableitung der elektrischen Aktivität an der Kortexoberfläche, die jedoch nur neurochirurgisch am Menschen oder tierexperimentell durchgeführt werden kann.

Die zeitliche Auflösung der MEG und EEG ist gleich hoch und liegt im Millisekundenbereich (Iramina et al. 1997). Erste Komponenten der SEF und SEP können ca. 20 ms nach elektrischer Medianusstimulation und ca. 50 ms nach Luftdruck-Reizung detektiert werden.

In die Auswertung der biomagnetischen Messdaten muss die Tatsache miteinbezogen werden, dass in der MEG nur die tangentialen jedoch kaum die radialen Quellen darstellbar sind. Zu den tangentialen Quellen zählen Pyramidenzellen, die in den Wänden der Gyri der Großhirnrinde liegen. Die davon ausgehenden magnetischen Wellen treten senkrecht zur Kopfoberfläche aus und werden daher von den Sensoren gut detektiert. Die neuronale Aktivität am apikalen Teil der Gyri geht in der MEG weitgehend verloren, da radiale Quellen ein parallel zur Kopfoberfläche ausgerichtetes Magnetfeld generieren und nur von wenigen weiter entfernten Sensoren erfasst werden können (*siehe Abb. 3-3*).

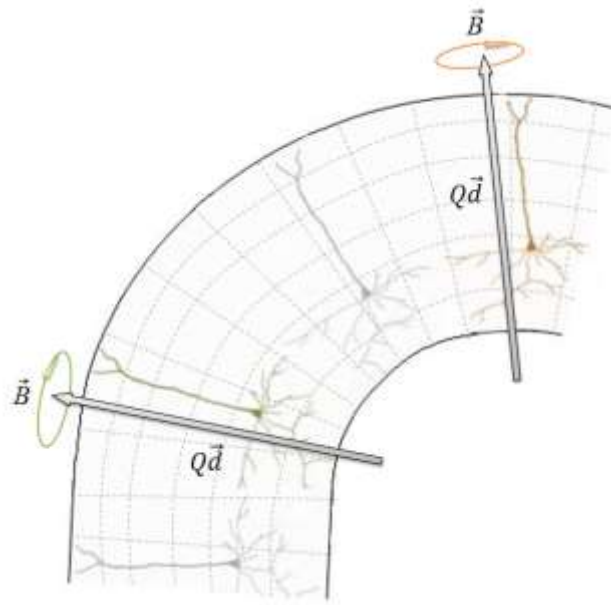


Abb. 3-3: Radiale (orange) und tangentielle (grün) Quellen;
 \vec{B} - Magnetische Flussdichte, $Q\vec{d}$ - Vektor der elektrischen Ladung

Eingedenk der neuroanatomischen Grundlagen liegen die zu erwartenden kortikalen Antworten nach Luftdruckstimulation an der Vorderwand und auf der Kuppe des Gyrus postcentralis, entsprechend der Brodmann-Areale 3b und 1. Letztere kann als radiale Quelle in der MEG nur unzureichend abgebildet werden, weshalb die Datenauswertung dieser Arbeit auf das Areal 3b begrenzt wird. Zwar könnten in der EEG radiale Quellen direkt erfasst werden, jedoch ist die exakte Lokalisation kortikaler Areale durch abschwächende und verzerrende Gewebeeffekte eingeschränkt. Aus diesem Grund wurde die MEG als Mittel zur Ergründung der Hypothesen in dieser Studie der EEG vorgezogen.

3.2.2 Neuronal evozierte Aktivität

Bei elektro- und magnetoenzephalografischen Messungen liegt die Signalstärke der kortikalen Antwort nach Applikation eines sensiblen Reizes unter der Grundaktivität des Gehirns. Um die Reizantwort nachvollziehen zu können, müssen viele identische Stimulationen hintereinander erfolgen. Danach werden die abgeleiteten Signale mit einer definierten Zeit vor und nach jedem Stimulus arithmetisch gemittelt. Bei einer ausreichenden Anzahl von Mittelungen wird die zufällige kortikale Grundaktivität verringert und die neuronale Antwort auf den applizierten Reiz verbleibt - unter der Annahme, dass diese nach jedem Stimulus annähernd gleich abläuft. Dazu kann die theoretisch maximale Verbesserung des Verhältnisses von Signal zu Rauschen (Signal-to-Noise Ratio) - darin inbegriffen das Sensorrauschen und die spontane Hirnaktivität - ausgedrückt werden. Auf diese Weise

werden in der EEG und MEG gemessene Potentiale und Felder vom Grundrauschen des Gehirns bereinigt.

Die gemittelten elektromagnetischen Signale werden im Allgemeinen als ERP (event related potentials, Ereignis bezogene Potentiale) und als ERF (event related fields, Ereignis bezogene Felder) bezeichnet. Die magnetischen Felder und Potentiale nach mechanischer Reizung werden SEF (somatosensorisch evozierte Felder) und SEP (somatosensorisch evozierte Potentiale) genannt.

3.2.3 Funktionsweise der MEG

Für das Verständnis der Funktionsweise der MEG ist voranzustellen, dass die Amplitude der gemessenen Magnetfelder generell nur in einem Bereich von mehreren 100 fT liegt. Im Vergleich dazu sind die magnetischen Felder von Störquellen aus der Umgebung (Hochspannungsleitungen, Verkehr, Aufzüge) um 4-6 Größenordnungen und von Störquellen des eigenen Körpers (Herzaktivität, Augenbewegungen) um 1-3 Größenordnungen stärker (Nowak 2007). Das Erdmagnetfeld ist sogar um mehrere Milliarden (Faktor 10^9) größer als die biomagnetischen Signale des Gehirns. Die in dieser Studie zu untersuchenden biomagnetischen Felder sind darüber hinaus deutlich kleiner als die spontane Aktivität des Kortex (*siehe 3.2.2 Neuronal evozierte Aktivität*).

Zur weitgehenden Elimination von störenden Signalquellen aus der Umgebung befindet sich der Magnetoenzephalograf in einer magnetisch abgeschirmten Kammer, deren Wand aus mehreren Lagen Aluminium und ferromagnetischen μ -Metallen besteht.

Zur adäquaten Detektion der kleinen neuromagnetischen Signale sind zudem hochempfindliche Sensoren erforderlich. Die sogenannten SQUIDs (Superconducting Quantum Interference Device, Supraleitender Quanteninterferenzdetektor) sind die einzigen Sensoren, die diesen Anforderungen genügen können. Da diese Sensoren nur in Supraleitung funktionieren, werden sie im Kryostat mit flüssigem Helium auf -269°C gekühlt.

Man unterscheidet zwei verschiedene Nachweisspulen, die an die SQUIDs angeschlossen werden können. Magnetometer zeichnen die magnetische Flussdichte des senkrecht auf sie treffenden Magnetfeldes auf und bestehen nur aus einer Spule. Demgegenüber sind in Gradiometern (hier planare Gradiometer) zwei parallele Spulen in Reihe geschaltet (*siehe Abb. 3-4*). Durch die jedoch entgegengesetzte Windungsrichtung der beiden Spulen wirken die darin induzierten Ströme (Abschirmströme) entgegen. Gradiometer können deshalb die

Differenz der an den Spulen gemessenen Magnetfelder erfassen. Die nicht biogenen Magnetfelder aus der Umgebung können wegen des großen Abstandes ihres Ursprungs zu den Sensoren als homogen betrachtet und die durch sie hervorgerufenen Abschirmströme in den beiden Spulen als annähernd gleich stark angenommen werden (Nowak 2007). Infolge der gegenläufigen Anordnung der Spulen werden die Störfelder reduziert und die neuromagnetischen Felder bereits auf Sensorebene zum Teil vom Umgebungsrauschen bereinigt. Korticale biomagnetische Felder hingegen sind am Ort der Gradiometer inhomogen und erzeugen deshalb ein Differenzsignal.

Die von den Antennenspulen (Magnetometer oder Gradiometer) aufgezeichneten Signale werden dann an die SQUIDs übermittelt. An die Signalübersetzung schließen sich bei Raumtemperatur die Steuerelektronik und die Datenaufzeichnung an.

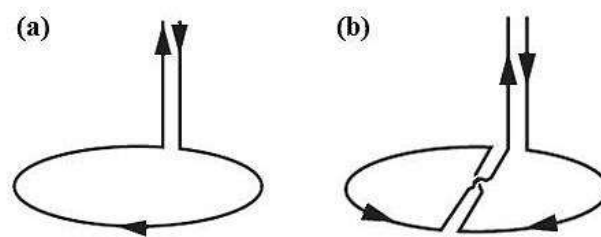


Abb. 3-4: Schema eines Magnetometers (a) und eines planaren Gradiometers (b)

Prinzipiell sind die Sensoren im Magnetoenzephalografen helmartig angeordnet, um den Kopf möglichst gut zu umschließen und die Hirnaktivität aus allen Hirnarealen gleichzeitig abzuleiten. Dabei werden in einem Sensorelement ein Magnetometer und zwei orthogonale planare Gradiometer kombiniert, so dass alle drei linear unabhängigen räumlichen Feldkomponenten gemessen werden können.

3.2.4 Inverses Problem

Die Quellenrekonstruktion der magnetischen (und ebenfalls der elektrischen) Signale weist zwangsläufig ein inverses Problem auf. Im Kontext der Auswertung MEG-Daten bedeutet das, dass für ein gemessenes magnetisches Feld unendlich viele Möglichkeiten für die Lokalisation und die Stärke der zugrunde liegenden Stromverteilung bestehen. Im Gegensatz dazu kann für einen bekannten stromdurchflossenen Leiter das magnetische Feld eindeutig berechnet werden. Um die Menge aller möglichen Quellenkonfigurationen eingrenzen zu können, werden Quellen- und Volumenleitermodelle in die Datenauswertung miteinbezogen.

Hauptsächlich werden zwei theoretische Quellenmodelle verwendet, die die Entstehung von elektromagnetischen Feldern im Gehirn beschreiben. In Dipolmodellen werden eine geringe Anzahl punktförmiger Stromsegmente als Ursprung des gemessenen Signals angenommen. Voraussetzung für die Verwendung von Dipolmodellen ist eine fokal begrenzte Aktivität, zum Beispiel durch sensorisch evozierte Erregung der kortikalen Neuronen (Elbert 2007). Das elektromagnetische Feld, das die Pyramidenzellen in S1 umgibt, kann als dipolar betrachtet werden kann (Braun et al. 2002), weswegen Dipolmodelle auch bei der Datenauswertung in dieser Studie zur Anwendung kamen.

Es existieren drei verschiedene Ansätze zur Berechnung eines dem Signal zugrunde liegenden Dipols:

- Das Modell moving dipole berechnet den Ort, die Richtung und Stärke des Dipols, die sich im Verlauf der Zeit ändern.
- Das Modell rotating dipole ermittelt ebenfalls den Ort, die Richtung und Stärke des Dipols; der Ort wird innerhalb des betrachteten Zeitraumes als konstant angenommen.
- Fixed dipole umschreibt ein Modell, bei dem Ort und Richtung bestimmt und im untersuchten Zeitbereich als konstant angenommen werden.

Den Dipolmodellen können verteilte Quellenmodelle als mathematische Methode zur Lokalisation aktivierter kortikaler Areale gegenübergestellt werden. Mithilfe verteilter Quellenmodelle wird die Stromdichteverteilung im gesamten Gehirn rekonstruiert, die als kontinuierliche Verteilung von Dipolen angenommen wird (Elbert 2007).

Neben Überlegungen zur direkten Berechnung der neuronalen Signalquelle sind die elektromagnetischen Felder, die von extrazellulären Ionenströmen ausgehen, zu berücksichtigen. Der Extrazellularraum kann abhängig von dem Messverfahren (MEG oder EEG) und des zu untersuchenden Gehirnareals durch verschiedene Volumenleitermodelle beschrieben werden.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen taktiler Wahrnehmung ist die Erkenntnis von Bedeutung, dass die Schädelinnenfläche über dem primär somatosensorischen Kortex annähernd sphärisch gekrümmt ist. Bei Quellen in S1 kann der Kopf daher als einfache Kugel mit konstanter Leitfähigkeit approximiert werden, da die gemessenen Magnetfelder nur unwesentlich durch die verschiedenen zephalen Strukturen beeinflusst werden (Hamalainen und Sarvas 1989, Lopes da Silva 2010). Bei zusätzlicher Anwendung der EEG müssen die

unterschiedlichen elektrischen Leitfähigkeiten des Liquors, des Schädelknochens und der Haut in einem Mehrschalenmodell Beachtung finden.

Bei Untersuchungen von frontalen und frontotemporalen Arealen, die weniger sphärisch gekrümmt sind, wird das realistischere BEM-Modell (boundary element model, Randelementemethode) angewendet. Hierbei werden elektromagnetische Felder des Extrazellulärmediums numerisch berechnet, indem die Oberflächen der Volumenleiterelemente (Schalen) in Dreiecke zerlegt werden. Darüber hinaus kann durch das FEM-Modell (finite element model, Methode der finiten Elemente) das gesamte Kopfvolumen mithilfe von Tetraedern modelliert und unterschiedliche Leitfähigkeiten der Volumenelemente beschrieben werden (Elbert 2007).

Anhand der Quellen- und Volumenleitermodelle kann die theoretische Feldverteilung mithilfe von Maxwell-Gleichungen berechnet und mit dem tatsächlich gemessenen magnetischen Feld verglichen werden. Der Anteil des gemessenen Signals, der durch die angewendeten Modelle erklärt werden kann, wird durch die Fitgüte in Prozent angegeben. Der ermittelte Best Fit, der die höchste Übereinstimmung von gemessenem und berechnetem magnetischen Feld beschreibt, wird bei der Datenauswertung als Lösung des inversen Problems betrachtet.

3.3 Modulation der primären SEF und SEP

Da das Augenmerk des hier in Rede stehenden Projektes auf der primären somatosensorischen Verarbeitung liegt, ist an dieser Stelle näher zu erläutern, wodurch die Reizverarbeitung in S1 beeinflusst wird. Dafür ist an die Unterteilung in die zwei zentralen, entgegengesetzten Prinzipien Bottom-up und Top-down anzuknüpfen, da mit diesen allgemeinen Begriffen sowohl in der Wahrnehmungsphysiologie als auch darüber hinaus die Richtung eines Verarbeitungsprozesses beschrieben wird.

Bottom-up bezeichnet die aufsteigende Wirkrichtung, bei der die Erregung kortikaler Strukturen durch die äußere Reizsituation moduliert wird. Physikalische Reizmerkmale (auch Bottom-up-Faktoren genannt), die Einfluss auf die Analyse taktiler Informationen in S1 nehmen, sind zum Beispiel die Reizart und -dauer, die Stimulusintensität (Braun et al. 2011) sowie die Hand- und Fingerhaltung (Hamada und Suzuki 2005, Tame et al. 2017). Demgegenüber versteht man unter Top-Down die kognitive Beeinflussung der Wahrnehmung, bei der die frühe zentrale Reizverarbeitung durch übergeordnete kortikale Zentren gesteuert wird. So gewähren Top-Down-Prozesse als Ausdruck selektiver Aufmerksamkeit die Fähigkeit, unter mehreren konkurrierenden Reizen auszuwählen.

Allerdings bleibt unklar, welche Instanz die Kontrolle über die aufmerksamkeitsbasierte Modulation ausführt.

3.3.1 Laterale Inhibition

Um den Einfluss von Aufmerksamkeit auf die Reizverarbeitung im somatosensorischen System zu untersuchen, bedienten sich diverse Studien sowohl bildgebender als auch nicht bildgebender Verfahren. Unter anderem gaben tierexperimentelle Einzelneuronenaufzeichnungen (Hsiao et al. 1993), fMRT-Studien (Hamalainen et al. 2000, Hamalainen et al. 2002) und PET-Untersuchungen (Meyer et al. 1991, Burton et al. 1999) erste Hinweise auf einen Effekt der Aufmerksamkeit auf S1 und S2. Diverse EEG- und MEG-Studien zu dieser Thematik erzielten differente Ergebnisse. In den ersten EEG-Untersuchungen wurden unter Aufmerksamkeitszuwendung auf den somatosensorischen Reiz eine Signalsteigerung früher Komponenten der SEP der kontralateralen Hemisphäre beobachtet, die der kortikalen Antwort in S1 zugeschrieben wurden (Desmedt und Robertson 1977, Desmedt et al. 1983, Mima et al. 1998, Iguchi et al. 2005). Andere Studien haben indes keine Änderung der frühen SEP- und SEF-Amplituden bei gesteigerter Aufmerksamkeit vermerken können (Forss et al. 1995, Mima et al. 1998). Im Gegensatz dazu beobachteten Mauguire et al. (1997) als eine der Ersten eine tendenzielle Signalminderung der SEF und eröffneten damit Perspektiven zu einem Forschungsfeld über die Inhibition früher Komponenten der somatosensorisch evozierten Antwort. Diese durchaus kontroversen Ergebnisse der vorangegangenen EEG- und MEG-Studien resultierten wahrscheinlich aus den unterschiedlich verwendeten Reizmodalitäten (darunter elektrische Nervenstimulation, Vibration, grobe und feine Berührung) und den verschiedenen Aufgabendesigns, die konstruiert wurden, um die Aufmerksamkeit der Probanden auf den somatosensorischen Reiz zu lenken. Die SEP und SEF waren damit nicht nur vom Top-Down-Einfluss der Aufmerksamkeit abhängig.

Die vorangegangenen Arbeiten des Biomagnetischen Zentrums im Universitätsklinikum Jena konnten an Mauguieres Ergebnisse anknüpfen und eine deutlichere Signalminderung mittels MEG im Zeitbereich 50 ms post Stimulus (deshalb auch M50-Komponente, M50-Amplitude genannt) nachweisen (Huonker et al. 2006, Götz et al. 2011, Hanke et al. 2016). Huonker et al. untersuchten den Einfluss von Aufmerksamkeit gegenüber visueller Ablenkung auf die SEF in einem One-Back-Design und forderten ihre Teilnehmer dazu auf, sich entweder auf die Abfolge von Berührungsreizen (durch Luftdruckstimulation an den Fingerbeeren) oder von visuellen Reizen zu konzentrieren. Die M50-Komponente der SEF

stellte sich bei Aufmerksamkeitszuwendung zur taktilen Stimulation geringer dar als bei der Ablenkung durch die visuelle Reizung. Huonker et al. brachten die Amplitudenminderung erstmals mit dem Mechanismus der lateralen Inhibition in Verbindung und nahmen an, dass bei Zunahme der intrakortikalen lateralen Inhibition die kortikalen rezeptiven Felder kleiner werden und folglich die Stärke des MEG-Signals abnimmt. Götz et al. (2011) konnten die Ergebnisse von Huonker et al. in einem ähnlichen Paradigma (Aufmerksamkeit auf taktile Stimulation versus visuelle Ablenkung) mittels EEG und MEG reproduzieren und den Unterschied zwischen verschiedenen Aufgabendesigns mit unterschiedlich hoher Anforderung an das Diskriminationsvermögen herausstellen. Dafür verglichen Götz et al. Diskriminationsaufgaben (im One-Back-Design), bei denen sich die Probanden auf die Abfolge von Reizen konzentrieren mussten, mit Aufgaben ohne Diskriminationsanforderung (im Odd-Ball-Design), bei der es lediglich die einmalige Stimulation eines räumlich konstanten Zielreizes zu detektieren galt. Hieraus leiteten sie ab, dass in diskriminatorisch anspruchsvolleren Designs die eindeutige Signaltrennung von sensorischen Stimuli an benachbarten Fingern eine stärkere laterale Hemmung erfordere, weil die somatotop geordneten rezeptiven Felder im Ruhestand überlappen (Baumgartner et al. 1991, Biermann et al. 1998). Eine Zunahme der lateralen Inhibition führe demgemäß zur Verkleinerung der kortikalen rezeptiven Feldes und erkläre die Abnahme der gemessenen EEG- und MEG-Signale, weil die gehemmte Außenzone der Felder nicht mehr zur M50-Amplitude beitrage. Im Gegensatz dazu bewirke bei Aufgabendesigns ohne Diskriminationsanforderung ein Filter- oder Gating-Mechanismus die Verstärkung der sensorischen Kanäle in dem Bereich, in dem der Zielreiz erwartet wird. Dadurch werde die Erregung mit erhöhter Intensität weitergeleitet und habe eine Amplitudensteigerung des gemessenen Signals zur Folge (Mima et al. 1998, Iguchi et al. 2005). Götz et al. (2011) konnten mit ihren Untersuchungen den Schwierigkeitsgrad der Diskrimination einer perzeptiven Aufgabe als einen wesentlichen Einflussfaktor auf die frühen Komponenten der SEF und SEP spezifizieren. Hierdurch rückte in der Diskussion über die Modulation der primären Reizverarbeitung der Faktor Diskriminationsanforderung in der Fokus; der Faktor selektive Aufmerksamkeit trat in den Hintergrund.

An diese Erkenntnisse anknüpfend untersuchten Hanke et al. (2016) die Modulation der M50-Komponente durch Ausführung einer Diskriminationsaufgabe erstmals mit akustischer Stimulation in der Ablenkungsbedingung. Danach nahmen (in Übereinstimmung mit den Ergebnissen bei visueller Ablenkung) die evozierten Felder im primär somatosensorischen Kortex bei vermehrter Aufmerksamkeit für taktile Stimuli im Gegensatz zur akustischen

Ablenkung ab. Weiterhin wiesen Hanke et al. die Top-down-Modulation im auditorischen System nach, bei der auch die akustisch evozierten Felder bei Aufmerksamkeit auf den akustischen Reiz kleiner werden (im Gegensatz zur Ablenkung durch die Druckluftstimulation). Hanks Ergebnisse belegten, dass die Reduktionsmechanismen der SEF in Diskriminationsaufgaben unabhängig von der Modalität des ablenkenden Reizes sind und die laterale Inhibition als globaler Reduktionsmechanismus infolge einer erhöhten Diskriminationsanforderung im somatosensorischen und auditorischen System anzunehmen ist.

Das Prinzip der Kontrastverstärkung von benachbarten Reizen durch laterale Inhibition war als Erstes aus dem visuellen System bekannt und für dieses auf zellulärer Ebene nachgewiesen (Moran und Desimone 1985, Wörgötter et al. 1998). Auch in der auditiven Reizverarbeitung wurde die laterale Hemmung im primär akustischen Kortex zur Frequenzdiskrimination aus der direkten Beobachtung neuronaler Aktivität heraus beschrieben (Fritz et al. 2005, David et al. 2012). Darüber hinaus existieren Studien, die für das somatosensorische System das Prinzip der lateralen Inhibition (im Speziellen bei der Reizung der Fingerbeeren) zur Trennung von räumlich beieinander liegenden Reizen untermauern (Severens et al. 2010, Tame et al. 2014).

In der Arbeitsgruppe des Biomagnetischen Zentrums haben bis dato ausschließlich Untersuchungen bei einseitiger taktiler Stimulation (bisher ausschließlich rechtsseitig) und visueller oder akustischer Ablenkung stattgefunden. Im ersten Teil der Studie soll überprüft werden, ob die Reduktionsmechanismen durch Diskriminationsaufgaben auch bei bilateraler taktiler Reizung im MEG dargestellt werden können.

3.3.2 Lateralität und Händigkeit

Unter dem Begriff Lateralität werden anatomische und funktionale Differenzen der rechten und linken Hemisphäre zusammengefasst. Ein bekanntes und bereits eingehend untersuchtes Beispiel für Lateralität ist die linkshemisphärische Verarbeitungs- und Kontrolldominanz für Sprache (Knecht et al. 2000). Weiterhin bildet die Händigkeit eine - in der kognitiven Neurowissenschaft über lange Zeit aktiv diskutierte - funktionale Asymmetrie. Händigkeit wird definiert als Präferenz einer Hand bei der Ausführung motorischer Aufgaben, einhergehend mit einer höheren Geschicklichkeit und Ausdauer dieser sogenannten dominanten Hand (Pritzel 2012).

Eine großangelegte interkulturelle Umfrage der British Broadcasting Corporation (BBC) via Internet umfasste ca. 255000 Teilnehmer und lieferte zuverlässige Schätzungen zur Händigkeitprävalenz. Danach gebrauche die Mehrheit aller Menschen vorwiegend die rechte Hand für alltägliche Verrichtungen. Lediglich ein kleiner Prozentsatz - etwa 10 % der Frauen und 10-12 % der Männer - gab an, bevorzugt die linke Hand oder beide Hände gleichhäufig zu nutzen (Peters et al. 2006).

Es ist allgemein hin anerkannt, dass sich die motorische Dominanz einer Hand in der anatomischen Asymmetrie der Motorkortizes widerspiegelt - insbesondere in einem kontralateral zur dominanten Hand vergrößerten Bereich in der primär motorischen Rinde (M1) im Gyrus praecentralis. Amunts et al. (1996) zogen als Indikator für die Größe des handmotorischen Areals die Tiefe des Sulcus centralis in der Annahme heran, dass diese mit der Neuronen-, Glia- und Synapsenanzahl in M1 korreliere und wiesen bei Rechtshändern das Überwiegen der Sulcus-centralis-Tiefe in der linken Hemisphäre nach. Funktionelle rechtslinks-hemisphärische Differenzen der Handmotorareale konnten auch im MEG dargestellt werden (Volkmann et al. 1998). Mittels der voxelbasierten Morphometrie bestätigten Lüders et al. (2004) die volumetrische Asymmetrie der M1-Kortizes und leiteten daraus ein linkshemisphärisch vergrößertes neuronales Netzwerk ab, das über mehr Speicher- und Kontrollmöglichkeiten verfüge als der rechte M1. Darüber hinaus wurden auch in höheren motorischen Arealen wie den prämotorischen und supplementär motorischen Kortizes funktionale Ungleichmäßigkeiten aufgezeigt (Babiloni et al. 2003, Pool et al. 2014).

Die bisher betrachteten Studienergebnisse untermauern die asymmetrische Repräsentation der motorischen Kortizes bei Rechtshändigkeit. Im Gegensatz dazu zeigen Linkshänder eine schwächere Lateralisierung der motorischen - und darüber hinaus aller sensorischen und höheren kognitiven - Funktionen auf (Jäncke 2013). Laut Jäncke seien 70 % der Linkshänder so wie Rechtshänder lateralisiert; 15 % der Linkshänder würden eine rechtshemisphärische und wiederum 15 % eine bilaterale Organisation aufweisen. Bezogen auf eine Asymmetrie der handmotorischen Areale in M1 konnten Amunts et al. (2000) bei Linkshändigkeit zwar ein reduziertes Links- bis Rechtsüberwiegen der Sulcus-centralis-Tiefe beobachten - allerdings in deutlich geringerer Ausprägung als in der dazu äquivalenten Untersuchung von Rechtshändern. In Übereinstimmung mit weiterführenden Erkenntnissen anderer Studien ist von einer ausgeprägten Heterogenität der interhemisphärischen Organisation im motorischen System bei Linkshändigkeit auszugehen (Kawashima et al. 1997, Zilles et al. 1997, Hammond 2002, Pool et al. 2014).

Aufgrund der deutlicheren Heterogenität bei Links- im Vergleich zu Rechtshändern wurden in dieser Arbeit ausschließlich letztere untersucht, um neue Ergebnisse in die Diskussion über funktionelle Asymmetrien im somatosensorischen System einzubringen. Diverse vorangegangene Studien erbrachten kontroverse Ergebnisse zu dieser Thematik. Elektro- und magnetoenzephalografischen Untersuchungen, die unterschiedliche Reizmodalitäten verwendeten (darunter elektrische Medianusreizung und Luftdruckstimulation der Fingerbeeren), konnten keine interhemisphärischen Unterschiede in Lokalisation oder Amplitudenhöhe der somatosensorisch evozierten Signale vermerken (Kakigi und Shibasaki 1991, Zhu et al. 2007). Auch morphometrische Messverfahren zeigten keine anatomischen Asymmetrien der S1- respektive S2-Kortizes auf (White et al. 1997). Indes erzielten weitere Autoren gegenteilige Resultate, die die Annahme einer funktionalen Dominanz der linken gegenüber der rechten Hemisphäre in den primär (Buchner et al. 1995, Sörös et al. 1999, Jung et al. 2003, Jung et al. 2008) und sekundär somatosensiblen Arealen (Kany und Treede 1997, Simoes et al. 2002, Makela et al. 2003) stützen. Erste Hinweise für eine kortikale sensorische Asymmetrie lieferten Buchner et al. (1995) und erhoben im EEG nach beidseitiger elektrischer Medianusstimulation der Handgelenke in der linken Hemisphäre signifikant höhere N20-Amplituden als in der rechten. Daran anknüpfend leiteten Sörös et al. (1999) - mittels MEG - über die Distanz der Dipole nach Luftdruckstimulation vom Daumen bis zum kleinen Finger ein linkshemisphärisch vergrößertes Handareal in S1 bei Rechtshändern ab; bei Linkshändern fanden sich hingegen keine interhemisphärischen Differenzen. Jung et al. (2003) konnten die Ergebnisse von Buchner et al. reproduzieren und begründeten die im linken S1 gemessenen höheren N20-Amplituden mit einer höheren Anzahl synchron aktiver Neurone. Weiterhin stellten sie die Dipole zu den Zeitpunkten N20 und P30 in den Arealen 3b und 1 - sowohl bei Linkshändern als auch bei Rechtshändern - in der rechten Hirnhälfte im Mittel 7 mm weiter lateral dar als die der linken (Jung et al. 2008). Die Autoren leiteten daraus eine in der somatosensorischen Reizverarbeitung relevante Asymmetrie der S1-Kortizes ab, die womöglich aus den unterschiedlichen Tiefen der Sulci centrales beider Hemisphären resultiert (Amunts et al. 1996, Amunts et al. 2000).

Hinsichtlich der sensorischen Funktion der rechten und linken Hand wäre intuitiv anzunehmen, dass das Berühren eines anderen Menschen oder daserspüren einer Oberflächenstruktur bevorzugt mit der dominanten Hand erfolge. In der Neurowissenschaft wird insbesondere die Frage nach der Lateralisierung der taktilen Diskriminationsfähigkeit kontrovers diskutiert. Dabei ist die räumliche Diskrimination der zeitlichen Trennung sensorischer Stimuli gegenüberzustellen. Psychophysische Tests ermittelten keine

Unterschiede des räumlichen Auflösungsvermögens von Berührungsreizen (z. B. mittels Erkennen von Gitterstrukturen) zwischen den homologen Fingern beider Hände (Sathian und Zangaladze 1996, Vega-Bermudez und Johnson 2001). Demgegenüber lieferten Reizschwellenmessungen bei Zwei-Punkt-Diskrimination an der Handinnenfläche und am kleinen Finger an der linken Hand signifikant kleinere Abstände zwischen zwei Reizauslösungen als an der rechten Hand (Boles und Givens 2011). Boles und Givens nahmen an, dass ihre Ergebnisse in einer rechtshemisphärischen Dominanz für die Verarbeitung räumlicher Aspekte von Berührungsreizen begründet seien. Weiterhin beobachteten Nicholls und Lindell (2000), dass bei Aufgaben mit sequenzieller Reizdarbietung, bei denen die Probanden (ausschließlich rechtshändig) den Fokus auf die Reihenfolge vibrotaktile Stimuli an Zeige- und Mittelfinger richten und zwischen sukzessiver und simultaner Reizung unterscheiden sollten, die rechte Hand der linken überlegen war. Ihre Resultate führten die Autoren auf eine linkshemisphärisch höhere Kapazität der zeitlichen Reizverarbeitung zurück. Demzufolge ist aus den Ergebnissen von Boles und Givens einerseits und Nicholls und Lindell andererseits abzuleiten, dass die räumliche Diskrimination in die rechte Hemisphäre und die zeitliche Trennung sensorischer Stimuli in die linke Hemisphäre lateralisiert werde.

Die hier in Rede stehende Arbeit schließt an diverse EEG- und MEG-Untersuchungen an, in denen interhemisphärische Differenzen zwischen den S1-Kortizes detektiert wurden (Buchner et al. 1995, Jung et al. 2003, Jung et al. 2008), insbesondere ein kontralateral zur dominanten Hand vergrößertes handsensorisches Areal (Sörös et al. 1999). Im zweiten Teil dieser Studie gilt es nun unter Voraussetzung eines wirksamen Reduktionsmechanismus in Diskriminationsaufgaben (vgl. 3.3.1 *Laterale Inhibition*), der jeweils kontralateralen Hemisphäre abbildet, zu untersuchen, ob dieser in der linken Gehirnhälfte stärker ausgeprägt ist als in der rechten. Damit sollen weiterführende Erkenntnisse zur Asymmetrie der S1-Rinden bei Rechtshändern erbracht werden.

3.3.3 Interhemisphärische Inhibition

Eng verbunden mit der anatomischen und funktionellen Lateralisierung des Gehirns ist der interhemisphärische Informationsaustausch, der einen weiteren Forschungsgegenstand dieser Arbeit bildet. Es ist allgemein anerkannt, dass in der primär somatosensorischen Rinde vordergründig Reize der kontralateralen Körperhälfte verarbeitet werden. Durch interhemisphärische Kommunikation (primär Inhibitionsprozesse) führen somatosensorische

Stimuli zusätzlich zu Änderungen neuronaler Aktivität in diversen Arealen der ipsilateralen Gehirnhälfte.

Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomografie zeigten bei einseitiger motorischer bzw. somatosensorischer Reizung negative BOLD-Signale im ipsilateralen M1 (Hamzei et al. 2002, Stefanovic et al. 2004) bzw. S1 (Hlushchuk und Hari 2006, Kastrup et al. 2008, Klingner et al. 2010, Schafer et al. 2012) - neben den zu erwartenden positiven BOLD-Antworten der primären Kortex der kontralateralen Hemisphäre. Diese Vorarbeiten gaben Hinweise darauf, dass sich homologe Hirnareale über transcallosale Verbindungen in ihrer Aktivität direkt beeinflussen.

Dass das positive BOLD-Signal (Blood-Oxygenation-Level Dependent) einer Signalsteigerung im fMRT entspricht, das in aktivierten Hirnarealen (aufgrund des erhöhten Sauerstoffbedarfs) durch das gesteigerte Angebot an oxygeniertem Hämoglobin im Blut entsteht, ist unumstritten. Im Gegensatz dazu könne die negative BOLD-Antwort als eine verminderte neurovaskuläre Aktivität interpretiert werden, die mit einem geringeren Sauerstoffbedarf und folglich verminderten Erregung der entsprechenden Hirnregionen einhergehe (Shmuel und Leopold 2008).

Kastrup et al. (2008) haben nach einseitiger Elektrostimulation des Nervus medianus ipsilateral - vordergründig in den Arealen 1 und 3b - negative BOLD-Signale aufgezeigt, die proportional zur Wahrnehmungsschwelle für somatosensorische Reize am Zeigefinger der kontralateralen Hand anstiegen. Die Autoren deuteten die erhöhte Reizschwelle für taktile Reize der nicht stimulierten Hand als Zeichen funktioneller Inhibition des ipsilateralen primär somatosensorischen Kortex - unabhängig von dem der Inhibition zugrunde liegenden Mechanismus. An diese Ergebnisse anknüpfend beobachteten Klingner et al. (2010), dass mit zunehmender Stimulusintensität die negativen BOLD-Signale des ipsilateralen S1 anstiegen.

In weiteren fMRT-Untersuchungen mit beidseitiger Medianus-Stimulation arbeiteten Klingner et al. (2011) den Einfluss von negativen auf positive BOLD-Antworten heraus (im Folgenden zur Vereinfachung NBR und PBR genannt). Die Autoren ermittelten, dass NBR durch PBR unterbrochen werden können, wobei NBR keinen Einfluss auf bestehende PBR haben. Aus dieser Beobachtung heraus schlussfolgerten sie, dass NBR und PBR keine parallel oder unabhängig voneinander laufenden Prozesse seien.

Der dem negativen BOLD-Signal zugrunde liegende physiologische Mechanismus wurde noch nicht vollständig aufgeklärt. Von einem anfangs vermuteten hämodynamischen Prozess

im Sinne eines „Blood-steal-Phänomens“ nehmen Autoren mittlerweile Abstand (Ragert et al. 2011, Schafer et al. 2012, Brodie et al. 2014). Aktuell diskutiert werden direkte neuronale Inhibitionsprozesse und deren mögliche Verschaltungswege. Es ist umstritten, ob die interhemisphärische Inhibition aus transcallosalen Verbindungen zwischen den S1-Kortizes resultiert (ähnlich zur Verschaltung der primär motorischen Rinden) oder ob Verbindungen zwischen den S2-Kortizes bestehen, die wiederum inhibierende Efferenzen zu S1 besitzen (Kastrup et al. 2008, Klingner et al. 2010, Tame et al. 2015, Tame et al. 2016). Die homologe Informationsübermittlung der primären Kortizes wäre zwischen den Brodmann-Arealen 2 oder 5 denkbar, die dann inhibitorisch auf die Areale 1 und 3b wirken. Weiterhin sei eine parallele Aktivierung der ipsilateralen zu den kontralateralen S1- und S2-Kortizes vorstellbar (Tame et al. 2016). Unabhängig von der Debatte über die interhemisphärische Inhibition ist die Frage, ob taktile Informationen strikt in Reihe (von S1 nach S2) oder parallel (in S1 und S2) innerhalb einer Hemisphäre verschaltet werden, bislang offen geblieben. Klingner et al. (2015) fanden Anhaltspunkte für eine parallele Verarbeitung somatosensorischer Reize im primären und sekundären Kortex, die vor allem für die frühe Reizverarbeitung von Bedeutung sei. Der größere Anteil neuronaler Informationen würde wie bisher angenommen in Reihe weitergeleitet werden (Klingner et al. 2016).

An die zahlreichen fMRT-Untersuchungen und EEG-Studien knüpft diese Arbeit nun mit dem Ziel an, die interhemisphärische Inhibition (IHI) im MEG abzubilden. Hlushchuck und Hari (2006) beobachteten mittels Druckluftstimulatoren bereits negative BOLD-Signale in S1 und demonstrierten, dass mit dieser Form der Reizdarbietung neuronale Inhibitionssprozesse - sofern man diese als ursächlichen Mechanismus der NBR annimmt - im somatosensorischen System hervorgerufen werden können. Es ist unumstritten, dass die Stimulation der Zeige- und Mittelfinger einer Hand zu exzitatorischen Reizantworten in der kontralateralen Hemisphäre führt, die sich im MEG als SEF darstellen. Bei zusätzlicher Reizung der anderen Hand müsste die Signalstärke der SEF dieser Hemisphäre - unter Voraussetzung einer wirksamen IHI - abnehmen. Diese Annahme gilt es nun zu prüfen.

4 Hypothesen

Bisherige Diskriminationsexperimente untersuchten die Modulation der primär somatosensorisch evozierten Aktivität infolge einer Ablenkung der Probanden mit visuellen oder akustischen Reizen (Huonker et al. 2006, Meehan und Staines 2009, Götz et al. 2011, Hanke et al. 2016). Mit der hier vorliegenden Studie sollte ermittelt werden, ob diese Ergebnisse bei Ablenkung durch zusätzliche taktile Stimulation der kontralateralen Hand reproduziert werden können. Diese Überlegungen führten zur ersten Hypothese:

Hypothese I: Bei beidseitiger taktiler Stimulation verursacht die Ausführung einer Diskriminationsaufgabe an der zu untersuchenden Hand eine niedrigere M50-Amplitude der SEF in der kontralateralen Hemisphäre als die Ausführung einer Diskriminationsaufgabe an der nicht zu untersuchenden Hand.

Darüber hinaus war - unter Voraussetzung eines wirksamen Reduktionsmechanismus - zu prüfen, ob dieser bei Rechtshändern in der linken Hirnhälfte aufgrund eines linkshemisphärisch vergrößerten Handareals (Sörös et al. 1999, Jung et al. 2003, Jung et al. 2008) und daraus resultierenden funktionalen Asymmetrien der S1-Kortizes stärker ausgeprägt ist als in der rechten Hirnhälfte. Daraus ergab sich die zweite Hypothese dieser Arbeit:

Hypothese II: Der Einfluss der Ausführung einer Diskriminationsaufgabe und der daraus resultierende Reduktionsmechanismus auf die primären SEF sind nach Stimulation der dominanten Hand stärker ausgeprägt als nach Reizung der nicht-dominanten Hand.

Des Weiteren sollten mit dieser Arbeit neue Erkenntnisse über interhemisphärische Inhibitionsprozesse gewonnen werden. Vorangegangen fMRT- und EEG-Studien gaben Hinweise darauf, dass sich die primär und sekundär somatosensorischen Kortizes über transcallosale Verbindungen in ihrer Aktivität direkt beeinflussen (Hlushchuk und Hari 2006, Kastrup et al. 2008, Klingner et al. 2010, Schafer et al. 2012). Im Kontext der interhemisphärischen Inhibition hatte die Studie folgende Hypothese zu prüfen:

Hypothese III: Die beidseitige taktile Reizung der rechten Zeige- und Mittelfinger führt - unter Voraussetzung einer wirksamen IHI - zu einer niedrigeren M50-Amplitude der SEF im linken S1 als die einseitige Stimulation, ohne dass in den Bedingungen eine Diskriminationsfähigkeit spezifischer Reize erfordert wird.

5 Materialien und Methoden

5.1 Stichprobe

An der Studie nahmen insgesamt 31 freiwillige und gesunde Probanden teil. In die Auswertung konnten letztendlich 24 Teilnehmer, davon 20 weiblich und 4 männlich, im Alter von 19 bis 33 Jahren (Median 23; Interquartilsabstand 21 bis 24) einbezogen werden (*siehe 6.1 Ausschluss von Versuchsteilnehmern*). Vor Beginn der Untersuchung wurden die Probanden über den experimentellen Charakter und den zeitlichen Umfang des Versuches aufgeklärt und erklärten schriftlich ihr Einverständnis. Es bestand für sie zu jeder Zeit die Möglichkeit, die Messung ohne Angabe von Gründen abzubrechen. Die Studie wurde im Vorfeld von der Ethik-Kommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena als ethisch unbedenklich eingestuft (*siehe Anhang, beiliegende CD*).

Um sicherzustellen, ausschließlich Rechtshänder in die Studie einzubeziehen, wurde im Vorhinein die Händigkeit jedes potentiellen Versuchsteilnehmers anhand des Edinburgh Handedness Inventory (EHI) exploriert (Oldfield 1971). Mittels eines nach Oldfield modifizierten Fragebogens - bestehend aus zehn Items - konnte differenziert werden, ob Personen die erfragten Tätigkeiten ausschließlich, bevorzugt oder gleichhäufig mit einer der beiden Hände ausführen (*siehe Anhang, beiliegende CD*). Entsprechend der folgenden Auflistung wurden Punkte für die rechte und linke Hand vergeben:

- Tätigkeit wird ausschließlich mit der rechten bzw. linken Hand ausgeführt: 2 Punkte für die rechte bzw. linke Hand
- Tätigkeit wird bevorzugt mit der rechten bzw. linken Hand ausgeführt: 1 Punkt für die rechte Hand bzw. linke Hand
- Tätigkeit wird mit beiden Händen gleichhäufig ausgeführt: 1 Punkt für die rechte und einen Punkt für die linke Hand

Nach Addition der Punktwerte aller Items wurde der Lateralitätsquotient LQ mithilfe der folgenden Formel berechnet:

$$LQ = \frac{(Punktwert_{rechte\ Hand} - Punktwert_{linke\ Hand}) \cdot 100}{(Punktwert_{rechte\ Hand} + Punktwert_{linke\ Hand})}$$

Danach galten Personen mit einem $LQ > 60$ als Rechtshänder und wurden zur Teilnahme am Experiment zugelassen.

Weiterhin durften die Studienteilnehmer keine neurologischen und psychiatrischen Vorerkrankungen oder Beeinträchtigungen des Tastsinnes aufweisen. Zudem wurden Personen mit implantierten Metallen im Körper nicht zur Teilnahme zugelassen.

Um die Diskriminationsaufgabe konzentriert ausführen zu können, sollten die Probanden ausgeruht zur Untersuchung erscheinen und sowohl am Tag vor der Messung als auch am selben Tag weder Beruhigungsmittel, Nikotin, Kaffee oder Alkohol zu sich genommen haben. Diese Kriterien wurden vor jeder Untersuchung abgefragt und alle Personen, die diese Voraussetzungen nicht erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

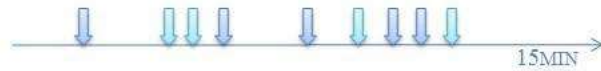
Die Teilnehmer wurden bei Bedarf mit Versuchspersonenstunden entlohnt. Zur Sicherung der Motivation wurde ihnen eine Prämie in Form einer Tüte Gummibärchen in Aussicht gestellt, wenn sie eine Performance von mindestens 90 % erreichen würden.

5.2 Untersuchungsdesign

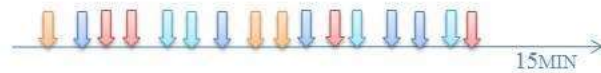
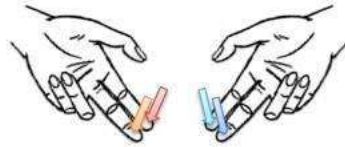
Den Probanden wurden über Luftdruckstimulatoren Berührungsreize an den Fingerbeeren der Zeige- und Mittelfinger beider Hände appliziert, wobei explizit diese Finger gereizt werden sollten, da beide im Innervationsgebiet des Nervus medianus liegen. Dadurch war eine hohe Diskriminationsfähigkeit erforderlich, um die Stimuli an den benachbarten Fingern zu unterscheiden (Severens et al. 2010, Tame et al. 2014).

Das aufgestellte Paradigma umfasste insgesamt vier verschiedene Abschnitte pro Sitzung, die jeweils 15 Minuten dauerten (*siehe Abb. 5-1*). Nach jedem Durchgang wurde eine zwei- bis dreiminütige Pause eingelegt, in der sich die Probanden entspannen konnten.

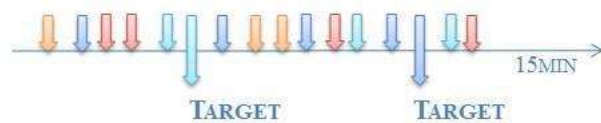
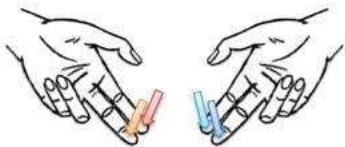
EKD

EINSEITIGE STIMULATION RECHTS - KEINE DISKRIMINATIONS-AUFGABE

BKD

BEIDSEITIGE STIMULATION - KEINE DISKRIMINATIONS-AUFGABE

BDR

BEIDSEITIGE STIMULATION - DISKRIMINATIONS-AUFGABE AN DER RECHTEN HANDE

BDL

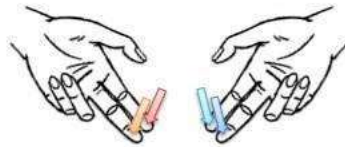
BEIDSEITIGE STIMULATION - DISKRIMINATIONS-AUFGABE AN DER LINKEN HANDE

Abb. 5-1: Paradigma

Die sensorische Reizung der Finger wurde einzeln und in pseudorandomisierter Reihenfolge vorgenommen. Die Stimulationsorte und -intensitäten blieben während der gesamten Messung konstant. Die Stimulus-Onset-Ansynchronie (SOA) lag an der rechten Hand im Bereich von 1000 bis 1400 ms, an der linken von 1200 bis 1600 ms, um die beiden Hände zeitlich unabhängig voneinander zu reizen. Dadurch erfolgte die sensorische Stimulation beider Hände zufällig und nie gleichzeitig.

In den Abschnitten EKD, BKD, BDR und BDL traten jeweils durchschnittlich 749 Stimuli der rechten Hand auf. In den Durchgängen BKD, BDR und BDL wurde die linke Hand (zusätzlich zur rechten) im Mittel 642 Mal gereizt.

Die Probanden wurden in den Abschnitten BDR und BDL aufgefordert, sich auf die Abfolge der Berührungsreize im Sinne einer One-Back-Aufgabe zu konzentrieren. Wenn der Zeige- oder Mittelfinger der fokussierten Hand (unter Ausblenden der Stimulationen an der nicht zu untersuchenden Hand) zweimal hintereinander gereizt wurde, sollten die Probanden unmittelbar danach mit der linken Hand ein pneumatisches Bällchen drücken. Sie hatten

abhängig von der SOA im Abschnitt BDR mindestens 1000 ms und im Abschnitt BDL mindestens 1200 ms Zeit auf einen Zielreiz - im Folgenden Target (T) genannt - zu reagieren. Alle anderen Reizauslösungen, die keine Reaktion erforderten, werden als Non-Targets (NT) bezeichnet. Von den dargebotenen Stimuli galten im Abschnitt BDR durchschnittlich 187 (von insgesamt 749 Stimuli; entsprechend 25 %) und in BDL 161 (von 642; 25 %) als Targets.

Um eine Beeinflussung der Performance durch Konzentrationsverlust oder Habituation zu minimieren, wechselte sich stets ein Durchgang mit Diskriminationsaufgabe mit einem ohne Aufgabe ab. Zudem variierte die Reihenfolge der vier Abschnitte unter den Probanden zur Vermeidung von Sessioneffekten. Für den Ablauf des Paradigmas ergaben sich deshalb acht Permutationen (*siehe Tab. 5-1*), die bei insgesamt 24 eingeschlossenen Probanden jeweils dreimal ausgeführt wurden.

Tab. 5-1: Auflistung der Permutationen

Permutation	
1	EKD-BDR-BKD-BDL
2	EKD-BDL-BKD-BDR
3	BKD-BDR-EKD-BDL
4	BKD-BDL-EKD-BDR
5	BDR-EKD-BDL-BKD
6	BDR-BKD-BDL-EKD
7	BDL-EKD-BDR-BKD
8	BDL-BKD-BDR-EKD

5.3 Technischer Aufbau und Ablauf der Untersuchung

Die experimentellen Sitzungen dauerten einschließlich der Vor- und Nachbereitung ca. dreieinhalb Stunden und wurden im Biomagnetischen Zentrum des Universitätsklinikums Jena durchgeführt. Die Messung der somatosensorisch evozierten Felder erfolgte in einer magnetisch abgeschirmten Messkammer mit einem 306-Kanal Neuromag Helmsystem (Vectorview, Elekta Neuromag Oy, Helsinki, Finnland). In diesem sind die Messspulen in 102 Elementen angeordnet, die jeweils aus einem Magnetometer und zwei orthogonalen Gradiometern bestehen. Eine Erdungselektrode wurde am rechten Unterarm befestigt.

5.3.1 Vorbereitung

Zunächst mussten vor jeder Messung alle MEG-Kanäle geprüft, bei Störungen justiert und für den Versuch entsprechende Voreinstellungen geladen werden.

Nach ausführlicher Aufklärung der Probanden und deren Einverständniserklärung wurden die Versuchsteilnehmer für die Messung vorbereitet. Um Störungen des Messsignals zu vermeiden, mussten sie alle ferromagnetischen Gegenstände (Uhr, Schmuck, Kleidung mit metallischen Verschlüssen, usw.) ablegen, gegebenenfalls Wimperntusche entfernen und die von der Abteilung bereitgestellte Probandenkleidung (Kasack und Hose) anziehen.

Um die Kopfposition im Magnetoenzephalografen eindeutig bestimmen zu können, wurden vier Lokalisationsspulen am Kopf der Versuchsteilnehmer - davon zwei frontal am Haaransatz und je eine am rechten und linken Mastoid - befestigt.

Für die Aufzeichnung der Herzaktivität und der vertikalen und horizontalen Augenbewegungen mussten insgesamt sechs zusätzliche Silber-Silberchlorid-Elektroden am Probanden angebracht werden. Zur Impedanzsenkung wurde die Haut an den entsprechenden Stellen mit einer abrasiven Paste (OneStep AbrasivPlus, H+H Medizinprodukte GbR) gereinigt und desinfiziert (mit Softasept N, B. Braun). Die zwei EKG-Elektroden wurden über der rechten Klavikula und im fünften Interkostalraum in der Medioklavikularlinie links angeklebt; die vier EOG-Elektroden ober- und unterhalb des rechten Auges, sowie lateral des rechten und des linken Auges. EKG und EOG sind bei der magnet- (und elektroenzephalografischen) Messung notwendig, um die abgeleiteten Signale von Herz- und Lidschlagartefakten bereinigen zu können.

Im Anschluss wurde die Position der vier Lokalisationsspulen und der anatomischen Landmarken - Nasion, sowie rechter und linker präaurikulärer Punkt - mit Hilfe eines ISOTRAK II Digitalisierers (Polhemus Inc., Colchester, Vermont, USA) bestimmt. Zusätzlich konnte die Kopfform des Probanden durch etwa 100 weitere Punkte auf der Kopfoberfläche (auch Headshape-Punkte genannt) erfasst werden. Dadurch war es später möglich, die ermittelten Messdaten für die Quellenlokalisierung vom Kryostatenkoordinatensystem in ein kopfbezogenes Koordinatensystem zu transformieren. Nach dem Digitalisieren erfolgte der Versuchsaufbau in der Messkammer.

5.3.2 Messung

Die Messung fand in aufrechter Sitzposition der Probanden statt (*siehe Abb. 5-2*). Vor jedem Messszenario wurden alle MEG-Kanäle erneut geprüft und die Position der Spulen mithilfe

des Head Positioning Interface (HPI) bestimmt, um selbst bei minimalen Kopfbewegungen die Vergleichbarkeit der einzelnen Messabschnitte zu gewährleisten. Die magnetischen Signale wurden mit der DANA 3-Software Aquisition, Version 4.8.5, aufgezeichnet und konnten bereits während des Versuchs gemittelt und am Messrechner verfolgt werden. Die Rohdaten wurden nach jedem Messabschnitt als .fif-Datei gespeichert.



Abb. 5-2: Probandin in der Messkammer

Die Probanden wurden instruiert, sich während eines Messabschnittes möglichst wenig zu bewegen und die Augen offen zu halten; letzteres zur Reduktion der Alpha-Wellen und Unterbindung von ruckartigen horizontalen Augenbewegungen, die mitunter bei geschlossenen Augen auftreten (Zschocke und Kursawe 2012). Das Verhalten der Versuchsteilnehmer in der Kammer konnte während der gesamten Messung über eine Kamera beobachtet werden. Zusätzlich waren Proband und Versuchsleiter über ein Mikrofonsystem verbunden. Zur Reduktion der Umgebungsgeräusche, insbesondere der Geräusche des Luftdruckstimulators, erhielten die Teilnehmer Ohrstöpsel (Ohropax Classic, Ohropax GmbH); die Kommunikation über das Mikrofonsystem war dennoch möglich.

Vor Ablauf des eigentlichen Paradigmas wurden fünf Minuten lang somatosensorisch evozierte Felder nach transkutaner Elektrostimulation des N. medianus abgeleitet. Dazu wurden monophasische, elektrische Strompulse (Dauer 200 μ s; SOA 700-1400 ms) mit einem DS7A Stimulator (Digitimer Constant Current Stimulator, Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, England) appliziert. Das Elektrodenpaar wurde am rechten Handgelenk im Abstand von 2,8 cm (Kathode proximal, Anode distal) angebracht. Die Stromstärke wurde an die individuelle Reizschwelle jedes Probanden angepasst und nach Vorgaben der IFCN (International Federation of Clinical Neurophysiology) aus der Summe der motorischen und sensorischen Schwelle gebildet (Mauguiere 1999). Die elektrisch evozierten Messdaten dienten bei der Auswertung des Diskriminationsexperimentes als Vergleichswerte.

Anschließend erfolgte die Untersuchung des Paradigmas (*siehe 5.2 Untersuchungsdesign*). Die Berührungsreize wurden über einen Luftdruckstimulator (Somatosensory Stimulus Generator, Biomagnetic Technologies Inc., San Diego, Kalifornien) appliziert (*siehe Abb. 5-3*). Der Fingerbeere lag die Membran des Reizgebers direkt an, die aufgeblasen wurde und auf diese Weise den Berührungsreiz vermittelt hat. Die Übertragungszeit des Luftdrucks vom Stimulationsgerät zum Fingerclip betrug ca. 35 ms und musste bei der Auswertung der evozierten Antwort berücksichtigt werden. Die Fingerclips wurden zusätzlich mit Tape fixiert, damit der Ort der Stimulation während der gesamten Messung konstant blieb. Zudem wurde den Probanden eine Decke über die Hände gelegt, sodass sie die Stimulation ihrer Finger nicht visuell verfolgen konnten und gewährleistet war, dass sie die Aufgaben in Abschnitt BDR und BDL durch ihr taktils Diskriminationsvermögen lösen.

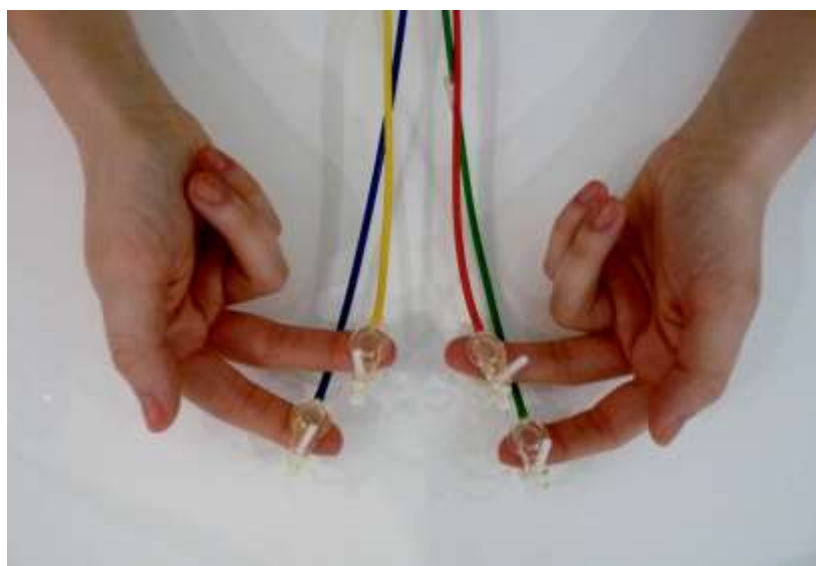


Abb. 5-3: Luftdruckstimulatoren an beiden Zeige- und Mittelfingern

Das Paradigma wurde über das Programm Presentation, Version 16.3, vom Steuerrechner abgespielt. Um sicherzustellen, dass die Probanden die Aufgaben des Paradigmas verstanden hatten, wurde einer der beiden Durchgänge - BDR oder BDL - in einem Testlauf für ein bis zwei Minuten geübt. Die Performance wurde durch das Stimulationsprogramm berechnet und konnte während der Untersuchung am Steuerrechner verfolgt werden. In einer Log-Datei wurden zusätzlich die Anzahl der Reizauslösungen, der Targets und Non-Targets und die Reaktionszeiten gespeichert.

Die magnetoenzephalografischen Daten wurden bei der Medianusstimulation mit einer Abtastfrequenz von 2 kHz im Bereich von 0,1 bis 660 Hz, bei der Airpuff-Stimulation mit einer Abtastfrequenz von 1 kHz im Bereich 0,1 bis 330 Hz abgeleitet.

Auffälligkeiten in Bezug auf das Messsystem oder den Ablauf des Paradigmas und Bemerkungen der Probanden wurden während der Sitzungen protokolliert und bei der Auswertung berücksichtigt.

5.4 Datenauswertung

5.4.1 Vorverarbeitung

Zunächst wurden die im .fif-Format gespeicherten Rohdaten mit der Max-Filter Software, Version 2.0.21 (Vectorview, Elekta Neuromag Oy, Helsinki, Finnland) aufbereitet, wodurch die aufgezeichneten magnetischen Quellen inner- und außerhalb des MEG-Helmes anhand der Methode der Signal Space Separation unterschieden werden konnten (Taulu und Kajola 2005). Auf diese Weise wurde das Signal einerseits vom Umgebungsrauschen und von Störungen einzelner Kanäle getrennt und andererseits eine Kopfbewegungskorrektur vorgenommen.

Die weitere Signalverarbeitung erfolgte mit der Software Curry Neuroimaging Suite, Version 7.0.8. Nach Baseline-Korrektur wurde die Datenanalyse durch einen Bandpass-Filter auf einen Bereich von 0,3 Hz (Hochpass, Slope 0,1 Hz) bis 150 Hz (Tiefpass, Slope 50 Hz) eingeschränkt. Zudem wurde ein Notch-Filter (50 Hz) zur Artefaktreduktion der Netzfrequenz eingesetzt. Um die Messdaten von Herz- und Lidschlagartefakten zu bereinigen, wurde die Kovarianzmethode zwischen den Artefakt tragenden Kanälen (EKG und EOG) und jedem anderen MEG-Kanal angewendet. Große Störsignaleinheiten über 3000 fT, Resets und SQUID-Jumps einzelner Kanäle wurden vollständig in der manuellen Nachbearbeitung entfernt.

Bei der Auswertung der MEG-Daten dieser Studie wurde keine Frequenzanalyse durchgeführt, sondern die kortikal evozierte Aktivität betrachtet (*siehe 3.2.2 Neuronal evozierte Aktivität*). Dennoch muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass die Alpha-Wellen, die synchronisiert im relaxierten Wachzustand und bei geschlossenen Augen auftreten, zum Teil große Störsignale darstellten. Bei einigen Probanden wurden - sofern Auffälligkeiten bestanden - die Alpha-Bänder anhand einer Bandsperre herausgefiltert. Dazu wurde zuerst die individuelle Alpha-Frequenz (im Bereich von 8 bis 13 Hz) bestimmt und daraufhin die Bandbreite der Filters (im Bereich von 2 bis 3 Hz, Slope von 1,9 bis 2,9 Hz) eingestellt.

Fortan wurden die SEF der linken und rechten Hemisphäre - entsprechend der Stimulationen an der rechten und linken Hand - getrennt voneinander ausgewertet. Um die ereigniskorrelierte Aktivität überhaupt nachvollziehen zu können, ist - wie in Abschnitt 3.2.2 erläutert wurde - eine ausreichende Anzahl an Mittelungen der abgeleiteten Signale um den Stimulationszeitpunkt erforderlich. Die Datensätze der vier Messabschnitte EKD, BKD, BDR und BDL wurden für Zeige- und Mittelfinger und für Targets und Non-Targets einzeln gemittelt (*siehe Tab. 5-2*). Dazu waren im Vorhinein eine Auszählung der Reizauslösungen und deren Unterteilung in Targets und Non-Targets anhand der Matlab Software R2015b, Version 8.6, notwendig. Mithilfe dieses Programms konnte auch die verlängerte Übertragungszeit der Airpuff-Stimulation korrigiert werden, indem der Trigger off-set auf 35 ms gesetzt wurde. Für den rechten Zeige- und Mittelfinger konnten durchschnittlich 328 artefaktfreie Reize (davon 82 Targets und 246 Non-Targets) pro Mittelungskategorie eingeschlossen werden. Für die linke Hand wurden im Mittel 284 artefaktfreie Reize (davon 71 T und 213 NT) pro Mittelungskategorie einbezogen.

Tab. 5-2: Übersicht über die Mittelungskategorien und Anzahl eingeschlossener Mittelungen

			EKD	BKD	BDR	BDL
rechte Hand	ZF	T	83	82	81	83
		NT	245	244	247	249
	MF	T	84	82	82	82
		NT	245	243	247	248
linke Hand	ZF	T	—	70	73	70
		NT	—	209	215	213
	MF	T	—	70	74	71
		NT	—	211	215	215

Für die gemittelten Daten wurde eine Baseline von 50 ms prä Stimulus festgelegt und in Butterfly plots veranschaulicht, indem die jeweiligen Kurven der Magnetometer- und Gradiometer-Kanäle übereinander gelegt worden sind (*siehe Abb. 6-4*).

5.4.2 Berechnung der Dipolstärke und der MGFP

Im Anschluss an die Vorverarbeitung wurden für alle gemittelten Kategorien die Dipolstärke und die Mean Global Field Power (MGFP) der M50-Komponente der kortikalen Reizantwort berechnet. Die MGFP entspricht der über alle Sensoren quadratisch gemittelten magnetischen Flussdichte und wird in der Einheit Femtotesla angegeben:

$$MGFP = \sqrt{\frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n B_i^2}$$

n Anzahl der Mittelungen

B_i magnetische Flussdichte am Sensor i

Der Signalunterschied der MGFP variiert schon bei minimaler Lageänderung des Kopfes - aufgrund des Abstand-Quadrat-Gesetzes - zwischen den zu vergleichenden Messabschnitten trotz der vorgenommenen Bewegungskorrektur. Die Dipolstärke wird unter Anwendung der Quellen- und Volumenleitermodelle in der Einheit μAmm berechnet (*siehe 3.2.5 Inverses Problem*). Im Gegensatz zur MGFP liefert die Dipolstärke - bei hoher Fitgüte - Ergebnisse

unabhängig der Kopflage zu den Sensoren. Die MGFP kann wiederum die Datenanalyse der bei nur mäßiger Fitgüte errechneten Dipole ergänzen.

Zunächst wurden alle Mittelungskategorien eines Fingers zusammengefasst, um den Dipolort für diesen - bei sehr hoher Fitgüte - möglichst genau bestimmen zu können. Dabei kam das Modell rotating dipole zur Anwendung. Anschließend wurde der Dipolort jedes Fingers festgehalten und anhand des Modells moving dipole die Richtung und Stärke des Dipols für jede Mittelungskategorie bestimmt. Als Volumenleitermodell diente bei der Betrachtung der MEG-Daten das einschalige Kugelmodell.

Um den berechneten Dipolort anatomischen Strukturen zuordnen zu können, wurde das Standardkopfmodell (MNI Brain, Montreal Neurological Institute) herangezogen. Anhand der - vor der Messung vorgenommenen - HPI-Positionsbestimmung konnte in einem ersten Arbeitsschritt die Sensorposition anhand der anatomischen Landmarken (Nasion sowie rechter und linker präaurikulärer Punkt) auf das Standardkopfmodell koregistriert werden. Im zweiten Schritt wurde die Koregistrierung durch die ebenfalls zuvor digitalisierten Headshape-Punkte manuell verfeinert. Mithilfe des Standardkopfmodells war es möglich, die Lokalisation der aufgezeichneten neuronalen Aktivität abzuschätzen. Da das Augenmerk dieser Studie auf den Vergleich der Dipolstärken zwischen den einzelnen Messabschnitten und nicht auf die individuelle Dipollokalisierung jedes Probanden gerichtet ist, konnte auf eine MRT-Aufnahme jedes Teilnehmers verzichtet werden.

Drei Probanden verfügten aufgrund ihrer Teilnahme an anderen Studien des Biomagnetischen Zentrums über eine MRT-Aufnahme. Bei diesen Personen wurde - zusätzlich zur Auswertung mit dem Standardkopfmodell - eine Quellenrekonstruktion mit Hilfe der individuellen MRT-Datensätze vorgenommen. Dabei wurden die evozierten Signale von jedem Finger im Handareal in S1 rekonstruiert (*siehe Abb. 6-2*).

5.4.3 Performance

Anhand des ermittelten Performance-Scores konnte nachvollzogen werden, ob die Probanden die Diskriminationsaufgabe - die darin bestand zwei aufeinanderfolgende Reize am selben Finger zu detektieren - adäquat ausgeführt haben. Für die Abschnitte BDR und BDL wurde die Performance p in Prozent anhand folgender Formel berechnet:

$$p = \frac{cT + cNT - (mT + fp)}{trials}$$

<i>cT (correct targets)</i>	Anzahl richtig gedrückter Reizauslösungen
<i>cNT (correct non-targets)</i>	Anzahl richtig nicht gedrückter Reizauslösungen
<i>mT (missed targets)</i>	Anzahl verpasster Zielreize
<i>fp (false positives)</i>	Anzahl falsch positiv gedrückter Reizauslösungen
<i>trials</i>	Anzahl aller Reizauslösungen

5.4.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics, Version 22.0. Zur Prüfung der Hypothesen wurden die somatosensorisch evozierten Messdaten der rechten und linken Hand getrennt untersucht, wobei die statische Analyse für beide Hände im Grunde gleichermaßen ablief. Die Auswertung bediente sich verallgemeinerter Schätzgleichungen (Generalized Estimating Equations, GEE) anhand derer die Wirkung von Regressionskoeffizienten β (hier u. a. Messabschnitt, Target/ Non-Target) auf das Versuchsergebnis (MGFP, Dipolstärke) untersucht werden konnte. GEE - basierend auf dem Prinzip der linearen Regression - wurden aufgrund der innersubjektiv korrelierenden Messdaten für die statistische Analyse dieses Experimentes ausgewählt. Die Anwendung der GEE setzt keine Normalverteilung der Daten voraus, weshalb auf deren Prüfung verzichtet werden konnte (Baltes-Götz 2016).

Insgesamt wurden drei verschiedene Schätzgleichungen aufgestellt. Für die Testung der Hypothesen I und III dienten zwei separate Analysen der linken und rechten Hemisphäre (LH und RH); für die Prüfung der zweiten Hypothese wurde eine Schätzfunktion angewendet, die einen Hemisphärenvergleich (HV) ermöglichte.

In das Modell LH wurden zunächst die zweistufigen Faktoren Finger (ZF/ MF) und Target/ Non-Target und der vierstufige Faktor Messabschnitt (EKD/ BKD/ BDR/ BDL) einbezogen und auf Modelleffekte getestet. Da der Faktor Finger und dessen Interaktionen mit den anderen beiden Faktoren keine Modelleffekte gezeigt haben, wurde dieser aus dem statistischen Modell herausgenommen und stattdessen als Messwiederholung betrachtet. Letztendlich waren nur die Haupteffekte Messabschnitt (M), T/ NT und deren Interaktion (I) in die Funktion zur Berechnung der geschätzten Randmittel \hat{y} einbezogen:

$$\hat{y}_{LH} = \beta_0 + \beta_{M1} \cdot x_{M1} + \beta_{M2} \cdot x_{M2} + \beta_{M3} \cdot x_{M3} + \beta_{T/NT} \cdot x_{T/NT} + \beta_{I1} \cdot x_{I1} + \beta_{I2} \cdot x_{I2} + \beta_{I3} \cdot x_{I3}$$

β_0	Schnittpunkt mit der y-Achse
β_{M1}	Regressionskoeffizient Messabschnitt 1; x_{M1} exklusiv 1 für BDL, sonst 0
β_{M2}	Regressionskoeffizient Messabschnitt 2; x_{M2} exklusiv 1 für BDR, sonst 0
β_{M3}	Regressionskoeffizient Messabschnitt 3; x_{M3} exklusiv 1 für BKD, sonst 0
$\beta_{T/NT}$	Regressionskoeffizient T/ NT; $x_{T/NT} = 1$ für NT, sonst 0
β_{I1}	Regressionskoeffizient Interaktion 1 zwischen Messabschnitt 1 und T/ NT; x_{I1} exklusiv 1 für Interaktion zwischen BDL und NT, sonst 0
β_{I2}	Regressionskoeffizient Interaktion 2 zwischen Messabschnitt 2 und T/ NT; x_{I2} exklusiv 1 für Interaktion zwischen BDR und NT, sonst 0
β_{I3}	Regressionskoeffizient Interaktion 3 zwischen Messabschnitt 3 und T/ NT; x_{I3} exklusiv 1 für Interaktion zwischen BKD und NT, sonst 0

Je nachdem, ob x den Wert 1 oder 0 angenommen hat, trug der jeweilige Regressionskoeffizient zum Ergebnis der geschätzten Randmittel bei oder nicht.

Die Schätzgleichung der evozierten Messdaten der linken Hand enthielt - weil diese in dem Abschnitt EKD nicht mit stimuliert wurde - zwei Regressionsfaktoren (einen Faktor für Messabschnitt und demnach einen Faktor für die Interaktion zwischen Messabschnitt und T/ NT) weniger als die der rechten Hand. Für die Auswertung der rechten Hemisphäre ergab sich die nachfolgende Formel:

$$\hat{y}_{RH} = \beta_0 + \beta_{M1} \cdot x_{M1} + \beta_{M2} \cdot x_{M2} + \beta_{T/NT} \cdot x_{T/NT} + \beta_{IN1} \cdot x_{I1} + \beta_{I2} \cdot x_{I2}$$

β_0	Schnittpunkt mit der y-Achse
β_{M1}	Regressionskoeffizient Messabschnitt 1; x_{M1} exklusiv 1 für BDL, sonst 0
β_{M2}	Regressionskoeffizient Messabschnitt 2; x_{M2} exklusiv 1 für BDR, sonst 0
$\beta_{T/NT}$	Regressionskoeffizient T/ NT; $x_{T/NT} = 1$ für NT, sonst 0
β_{IN1}	Regressionskoeffizient Interaktion 1 zwischen Messabschnitt 1 und T/ NT; x_{I1} exklusiv 1 für Interaktion zwischen BDL und NT, sonst 0
β_{IN2}	Regressionskoeffizient Interaktion 2 zwischen Messabschnitt 2 und T/ NT; x_{I2} exklusiv 1 für Interaktion zwischen BDR und NT, sonst 0

Für den Hemisphärenvergleich wurde eine weitere Schätzgleichung aufgestellt, in die die Faktoren Hemisphäre (H, rechte/ linke Hemisphäre) und Diskrimination (D, Diskrimination: ja/ nein) einbezogen wurden. Diskrimination bedeutet an dieser Stelle die An- oder

Abwesenheit der Diskriminationsaufgabe an der entsprechenden Hand; hierbei wurden nur die Datensätze der Messabschnitte BDL und BDR beider Hände betrachtet. Der Faktor Finger zeigte - in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von LH und RH - auch im HV keinen Haupteffekt. Er wurde aus diesem Grund als Innersubjektvariable ausgeschaltet und die Daten in Bezug auf diese Variablen gepoolt. Darüber hinaus war der Modelleffekt des Faktors T/ NT bereits aus den Ergebnissen der LH und RH bekannt und konnte im HV vernachlässigt werden, weshalb die Messwerte hier auch in Bezug auf T/ NT gepoolt wurden. Die Datenpoolung ermöglichte eine Vereinfachung der Arbeitskorrelationsmatrix und Verbesserung der Anpassungsgüte, wodurch mit der nachfolgenden Funktion hochspezifisch untersucht werden konnte, ob sich die Ausführung einer Diskriminationsaufgabe unterschiedlich stark auf die SEF der linken und der rechten Hemisphäre auswirkt.

$$\hat{y}_{HV} = \beta_0 + \beta_H \cdot x_H + \beta_D \cdot x_D + \beta_I \cdot x_I$$

β_0 Schnittpunkt mit der y-Achse

β_H Regressionskoeffizient Hemisphäre; $x_H = 1$ für linke Hemisphäre, sonst 0

β_D Regressionskoeffizient Diskrimination; $x_D = 1$ für Diskrimination: nein, sonst 0

β_{IN} Regressionskoeffizient Interaktion zwischen Hemisphäre und Diskrimination; $x_I = 1$ für Interaktion zwischen Hemisphäre und Diskrimination, sonst 0

Nach Schätzung der Randmittel wurde anhand gepaarter t-Tests auf einem 5 prozentigen Signifikanzniveau geprüft, welche Ausprägungen der Faktoren zu den Haupteffekten beitrugen. Die ermittelten p-Werte galt es anschließend unter Anwendung der sequentiellen Bonferroni-Korrektur zu modifizieren. Die Ergebnisse wurden abhängig von ihrem Signifikanzniveau gemäß der Auflistung in Tabelle 5-3 gekennzeichnet.

Tab. 5-3: Kennzeichnung signifikanter Ergebnisse

Bezeichnung	Signifikanzniveau	Kennzeichnung
Tendenz	$\leq 0,1$	(*)
signifikant	$\leq 0,05$	*
sehr signifikant	$\leq 0,01$	**
hoch signifikant	$\leq 0,001$	***

6 Ergebnisse

6.1 Ausschluss von Versuchsteilnehmern bei der Auswertung

Von der Auswertung der erhobenen Datensätze wurden insgesamt sieben Probanden ausgeschlossen. Bei einem der ersten Teilnehmer löste sich während der Versuchsdurchführung der taktile Reizgeber vom rechten Zeigefinger, sodass durch die fehlende Stimulation der Fingerbeere nicht ausreichend viele somatosensorisch evozierten Felder bzw. Potenziale abgeleitet werden konnten. Auf die ausreichende Fixierung der Luftdruckstimulatoren an den Fingerspitzen wurde bei der Fortsetzung der Experimente geachtet. Die Datensätze von vier weiteren Probanden konnten nicht verwendet werden, weil die abgeleiteten Signale von Messartefakten überladen waren, die sich nachträglich nicht mehr bereinigen ließen. Ein anderer Proband wurde nicht in die Betrachtung der Ergebnisse miteinbezogen, weil die errechneten Dipole nicht glaubhaft im Handareal von S1 lokalisiert werden konnten. Ein weiterer Versuchsteilnehmer wurde aus der zu untersuchenden Stichprobe herausgenommen, weil dieser als einziger in seiner kortikalen Antwort keine M50-Komponente aufwies, sondern erst ab 85 ms post Stimulus reagierte. Letztendlich gingen die Messdaten von 24 Probanden in die Auswertung ein.

6.2 Ausführung der Diskriminationsaufgaben

Anhand der ermittelten Performance-Scores konnte nachvollzogen werden, ob die Teilnehmer die Diskriminationsaufgabe an der rechten und linken Hand adäquat ausgeführt haben. Die Aufgabe, die darin bestand zwei aufeinanderfolgende Reize am selben Finger zu detektieren, haben alle Probanden in beiden Durchgängen (BDR und BDL) mit einer zufriedenstellend hohen Performance von $91,55 \pm 5,88$ % absolviert (hier und im Folgenden dieses Abschnitts als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben). Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Scores zwischen der rechten und linken Hand festgestellt werden (BDR: $91,13 \pm 6,05$ %; BDL: $91,97 \pm 5,82$ %; Mann-Whitney Test: $p = 0,44$). Die Probanden haben mit einer mittleren Reaktionszeit von $652,41 \pm 78,40$ ms auf den Zielreiz reagiert. Auch in Bezug auf die Reaktionszeiten gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Messabschnitten (BDR: $642,65 \pm 78,54$ ms; BDL: $662,18 \pm 78,94$ ms; Mann-Whitney Test: $p = 0,12$).

Drei Probanden wurden nicht in die Auswertung der Performance und Reaktionszeiten miteinbezogen, weil an deren Messtagen der Feedback-Mechanismus zwischen dem

pneumatischen Bällchen und dem Steuerrechner defekt war. Die vom Rechner ermittelten Performance-Scores waren unglaublich niedrig und lagen im Bereich von 20,4 bis 45,1 %.

Die Performance-Scores und durchschnittlichen Reaktionszeiten der Abschnitte BDR und BDL sind für jeden Probanden im Anhang (*siehe beiliegende CD*) aufgeführt.

6.3 Quellenrekonstruktion

Den charakteristischen Verlauf der taktil evozierten Antwort zeigt Abbildung 6-1 anhand der MGFP und Dipolstärke mit einem deutlich erkennbaren Hauptausschlag um 50 ms - entsprechend des ersten kortikalen Verarbeitungsschritts in S1. Dargestellt wurden die evozierten Signale nach Stimulation des rechten ZF, wobei die Kurven des rechten MF und des linken ZF und MF ähnlich verliefen.

Die Zeitpunkte der Maxima (MGFP: Median 48 ms; Interquartilsabstand 45 bis 52 ms; Dipolstärke: Median 48 ms; Interquartilsabstand 45 bis 51 ms) lagen - interindividuell stark schwankend - für die MGFP im Bereich von 35 und 70 ms und für die Dipolstärke bei 34 bis 70 ms. Über die vier verschiedenen Messabschnitte eines Probanden stimmten die Hauptpeaks aber zeitlich überein.

Weiterhin wurde in der Abbildung 6-1 die Fitgüte als Maß für die Gültigkeit der berechneten Dipole zusätzlich zur Dipolstärke dargestellt. Die Kurve der Fitgüte zeigt einen zur Dipolstärke analogen Verlauf (mit Hauptausschlag ebenfalls um 50 ms post Stimulus) und untermauert die hohe Qualität der Quellenrekonstruktion zum Zeitpunkt der Maximalwerte der Dipolstärke (Median 81,1 %; Interquartilsabstand 72,8 bis 87,3 %).

In Ergänzung zum zeitlichen Verlauf wurden in der Abbildung 6-1 die dipolaren Feldbilder zum Zeitpunkt der maximalen Dipolstärke dargestellt.

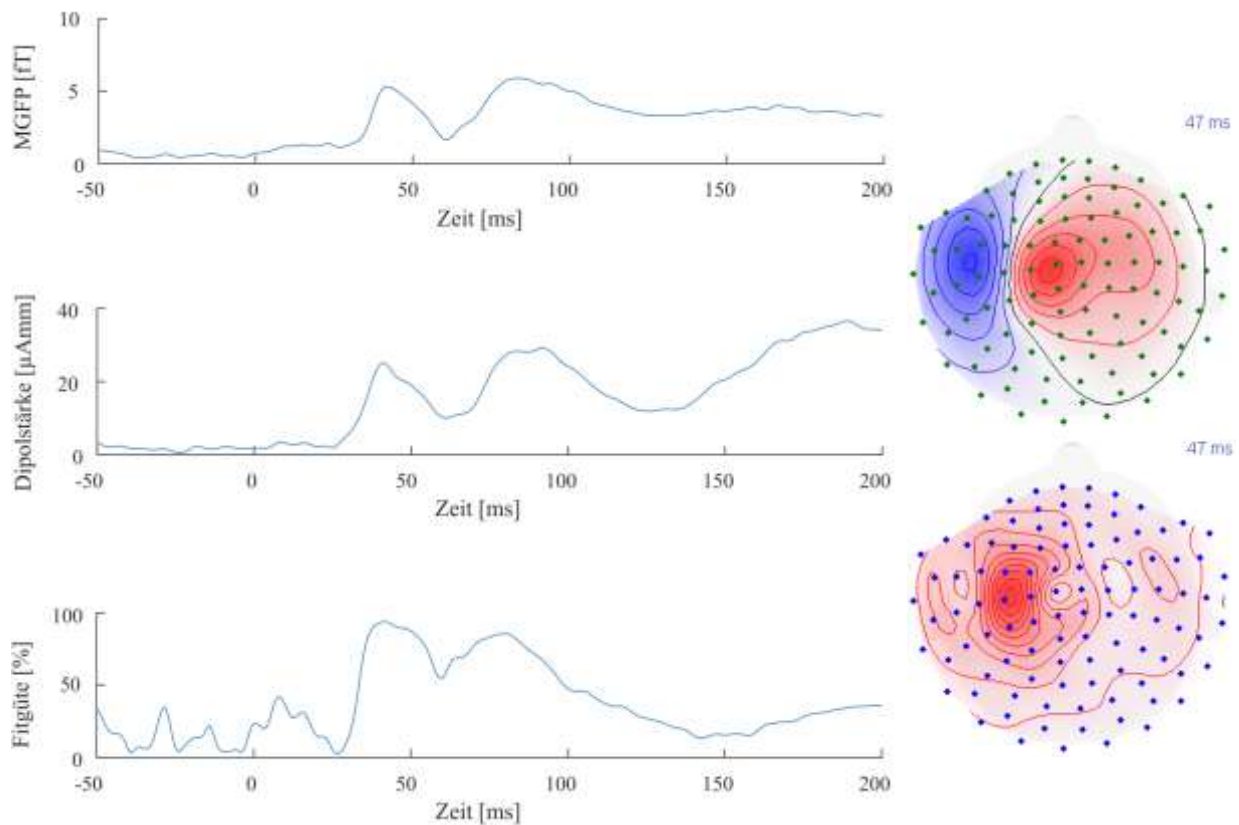


Abb. 6-1, links: Verlauf der somatosensorisch evozierten Antwort, Stimulus des rechten ZF zum Zeitpunkt 0, **rechts:** dipolare Felddbilder rekonstruiert aus Magnetometer- (*oben*) und Gradiometerkanälen (*unten*), am Beispiel eines Probanden

Die stärksten biomagnetischen Felder wurden von allen Fingern in der entsprechenden kontralateralen Hemisphäre abgeleitet. Das bedeutet, dass sich die größten Signale der rechten Hand in der linken Hemisphäre und die der linken Hand in der rechten Hemisphäre darstellten; ipsilateral konnten keine primären SEF gemessen werden. Die Quellenlokalisierung der evozierten Signale wurde für jeden Finger einzeln im Handareal des Gyrus postcentralis rekonstruiert. In der Abbildung 6-2 ist die kortikale Repräsentation der tangentialen Dipole der Zeige- und Mittelfinger von lateral inferior nach medial superior ersichtlich, die der üblichen somatotopen Gliederung der Finger folgt (Baumgartner et al. 1991). Die Genauigkeit der Lageschätzung der errechneten Dipole konnte anhand der Größe des Konfidenzvolumens beschrieben werden (Median 6,64 ml; Interquartilsabstand von 2,54 bis 17,17 ml).

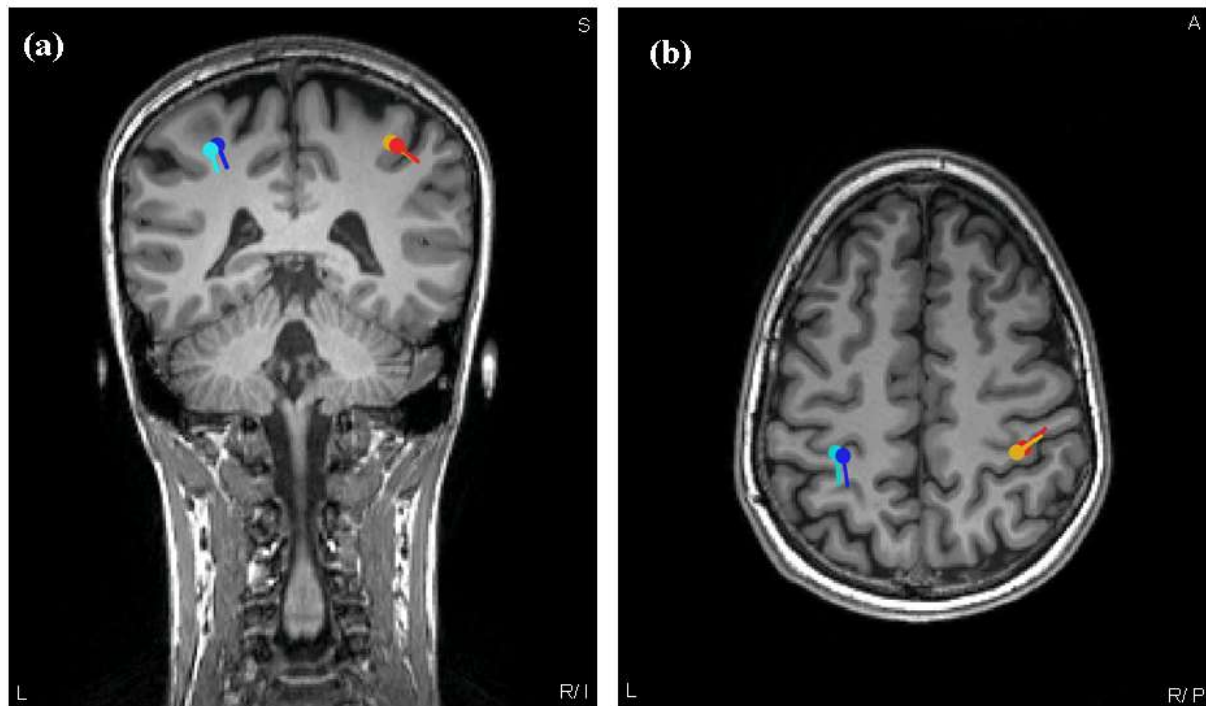


Abb. 6-2: Dipolrekonstruktion im MRT: ZF rechts hellblau, MF rechts dunkelblau, ZF links rot, MF links orange in der Frontal- (a) und Transversalebene (b), am Beispiel eines Probanden

Dipolstärke- und MGFP-Maxima können von jedem Probanden mit Angabe der zugehörigen Zeitpunkte der Maxima, der Fitgüte und des Konfidenzvolumens im Anhang (*siehe beiliegende CD*) nachvollzogen werden.

6.4 Überprüfung der Hypothesen

Insgesamt wurden drei verschiedene Schätzgleichungen (LH, RH, HV) herangezogen, um die zentralen Einflussfaktoren in diesem Experiment zu ermitteln.

Die Haupt- und Interaktionseffekte für die Auswertung der in der linken Hemisphäre (LH) und rechten Hemisphäre (RH) abgeleiteten Signale sind in Tabelle 6-1 aufgeführt. Aus dieser geht hervor, dass - in der LH - die Faktoren Messabschnitt und T/ NT auf die MGFP einen hoch signifikanten, sowie auf die Dipolstärke einen sehr signifikanten Einfluss hatten. In der RH übte der Faktor Messabschnitt einen trendweisen Effekt auf die MGFP und einen sehr signifikanten Effekt auf die Dipolstärke aus. T/ NT wirkte sich auf die MGFP hoch signifikant, sowie auf die Dipolstärke sehr signifikant aus. Die Hauptfaktoren Messabschnitt und T/ NT konnten zusammenfassend betrachtet - wenn auch mit unterschiedlicher Ausprägung des Signifikanzniveaus - als wichtige Einflussgrößen auf die evozierten Signale in beiden Hemisphären gewertet werden. Im Hinblick auf die Wechselwirkung zwischen den Faktoren ließ sich in der LH ein sehr signifikanter Einfluss auf die MGFP beobachten, der im

Gegensatz dazu bei der Dipolstärke fehlte. Für die RH wurde ein signifikanter Interaktionseffekt auf die Dipolstärke nachgewiesen, dessen Einfluss auf die MGFP sogar als sehr signifikant zu bezeichnen war.

Der Faktor Messabschnitt wird in Bezug auf die Hypothesen I und III in Kapitel 6.4.1 und 6.4.3 ausführlich betrachtet. Der Haupteffekt des Faktors T/ NT war auf die grundsätzlich höheren Werte der NT im Vergleich zu den T zurückzuführen, die in den Abbildungen 6-3, 6-5 und 6-7 nachvollzogen werden können. Auf die Darstellung der ermittelten Signifikanzniveaus aus den paarweisen Tests zwischen NT und T wurde dabei verzichtet; diese können dem Anhang (*siehe beiliegende CD*) entnommen werden. Da das Augenmerk dieser Arbeit auf der Untersuchung SEF in Abhängigkeit von Diskriminationsaufgaben respektive dem Vergleich der uni- und bilateralen Stimulation - und somit ganz klar auf dem Faktor Messabschnitt - lag, wurde im folgenden Teil der Ergebnisbetrachtung nicht weiter auf den Effekt der T/ NT eingegangen (*vgl. hierzu 7. Diskussion*).

Tab. 6-1: Haupt- und Interaktionseffekte für linke (LH) und rechte Hemisphäre (RH)

		Faktor	Signifikanzniveau
LH	MGFP	Messabschnitt	< 0,001 ^{***}
		T/NT	< 0,001 ^{***}
		Messabschnitt · T/NT	0,011 ^{**}
	Dipolstärke	Messabschnitt	0,004 ^{**}
		T/NT	0,009 ^{**}
		Messabschnitt · T/NT	0,579
RH	MGFP	Messabschnitt	0,088 ^(*)
		T/NT	< 0,001 ^{***}
		Messabschnitt · T/NT	0,0013 ^{**}
	Dipolstärke	Messabschnitt	0,0013 ^{**}
		T/NT	0,011 [*]
		Messabschnitt · T/NT	0,099 ^(*)

Der Tabelle 6-2 sind die Haupt- und Interaktionseffekte für die dritte Schätzgleichung - den Hemisphärenvergleich - zu entnehmen. Der Faktor Hemisphäre wirkte sich hoch signifikant auf die Daten der Dipolstärke aus; ein Effekt auf die MGFP hingegen fehlte. Für den Faktor

Diskrimination war ein hoch signifikanter Einfluss auf MGFP und Dipolstärke nachweisbar. Weiterhin zeichnete sich für die MGFP und die Dipolstärke ein hoch signifikanter Interaktionseffekt der beiden Faktoren ab. Diese Ergebnisse werden in Bezug auf die zweite Hypothese in Abschnitt 6.4.2 näher erläutert.

Tab. 6-2: Haupt- und Interaktionseffekte für den Hemisphärenvergleich (HV)

		Faktor	Signifikanzniveau
HV	MGFP	Hemisphäre	0,616
		Diskrimination	< 0,001***
		Hemisphäre · Diskrimination	< 0,001***
	Dipolstärke	Hemisphäre	< 0,001***
		Diskrimination	< 0,001***
		Hemisphäre · Diskrimination	< 0,001***

6.4.1 Hypothese I

Bei beidseitiger taktiler Stimulation verursacht die Ausführung einer Diskriminationsaufgabe an der zu untersuchenden Hand eine niedrigere M50-Amplitude der SEF in der kontralateralen Hemisphäre als die Ausführung einer Diskriminationsaufgabe an der nicht zu untersuchenden Hand.

In Erwartung einer Signalminderung infolge einer vermehrten lateralen Inhibition wurde der paarweise Unterschied zwischen den Abschnitten BDR und BDL post hoc getestet, nachdem mittels GEE (Gleichung für LH und RH) ein Haupteffekt des Faktors Messabschnitt nachgewiesen werden konnte (*siehe Tab. 6-1*). Zur Prüfung der ersten Hypothese wurden die Daten der rechten und linken Hemisphäre getrennt voneinander betrachtet.

Die Werte der MGFP und der Dipolstärke der linken Hemisphäre - bei Betrachtung der SEF der rechten Hand - belegen, dass sich die SEF im Abschnitt BDR geringer darstellten als in BDL (*für eine Übersicht über die Bedeutung der einzelnen Messabschnitte siehe Abb. 5-1*). In Abbildung 6-3 wurden für beide Messgrößen die geschätzten Randmittel mit Standardfehler entsprechend der Whisker dargestellt. Die Kennzeichnung der ermittelten Signifikanzniveaus erfolgte gemäß den Angaben in Tabelle 5-3. Aus den Werten der MGFP war ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Messabschnitten sowohl für die NT als auch für die T ableitbar. Das Diagramm der Dipolstärke zeigt für die NT eine signifikante und für die T eine trendweise Reduktion der SEF vom Abschnitt BDL zu BDR.

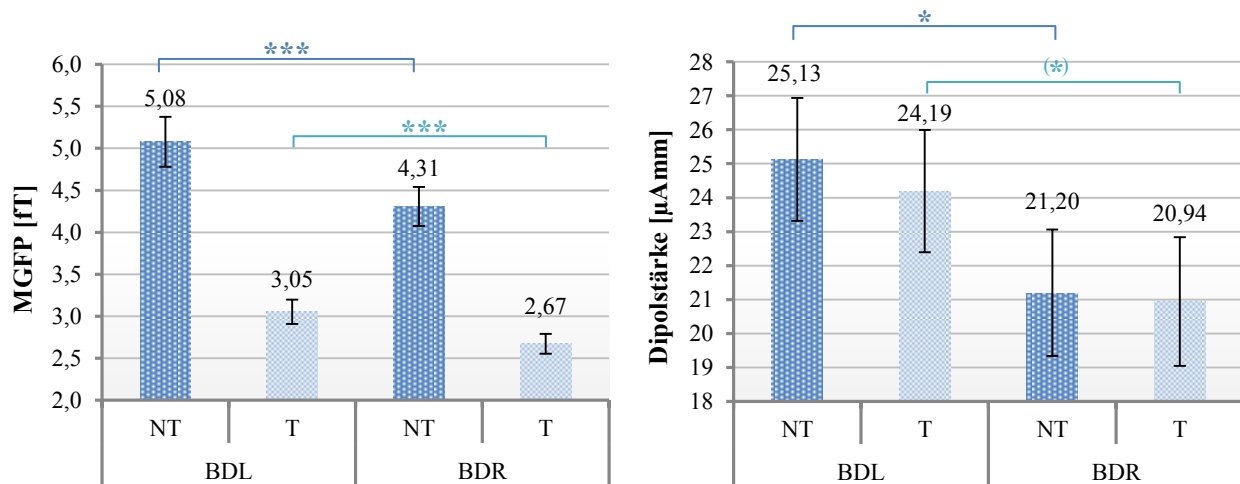


Abb. 6-3: Geschätzte Randmittel der MGFP und Dipolstärke für BDL und BDR, LH

Die Differenz der Signalstärken der Messabschnitte BDL und BDR in der LH war bereits auf Sensorebene ersichtlich und kann in Abbildung 6-4 exemplarisch anhand der Butterfly-Plots der Magnetometer-Kanäle nachvollzogen werden. Im Abschnitt BDR stellte sich die M50-Amplitude kleiner dar als in Abschnitt BDL.

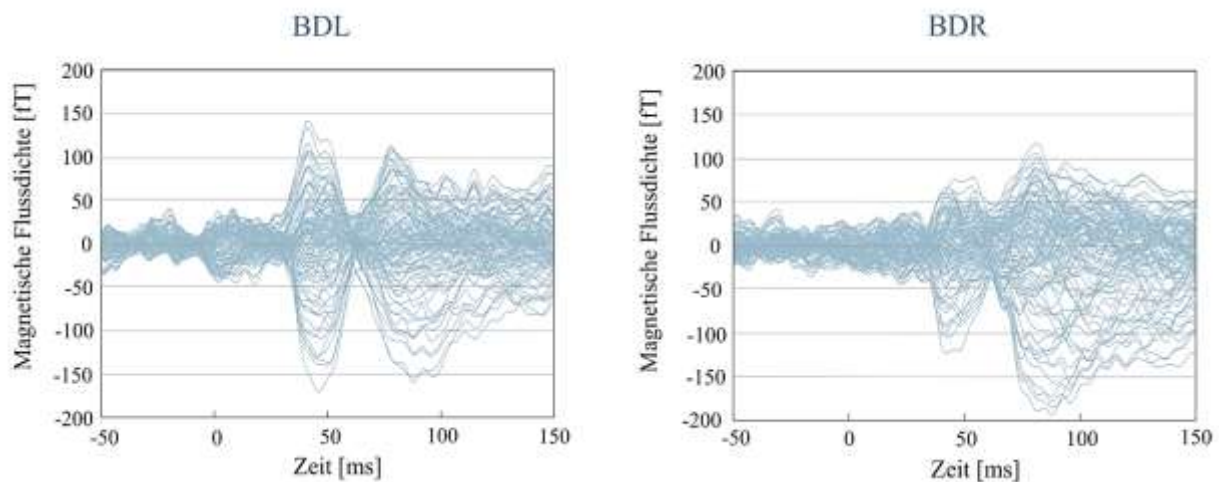


Abb. 6-4: Butterfly-Plots der Magnetischen Flussdichte aller 102 Magnetometer-Kanäle für die Messabschnitte BDL und BDR in LH, am Beispiel eines Probanden

In der rechten Hemisphäre - bei Analyse der SEF der linken Hand - standen BDL und BDR (im Vergleich zu den Ergebnissen der linken Hemisphäre) in umgekehrtem Verhältnis zueinander. Das bedeutet, dass sich die evozierten Signale aller erfassten Parameter im Abschnitt BDL kleiner darstellten als in BDR. Eine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Diskriminationsaufgaben war für die NT der MGFP-Werte nachweisbar; zudem konnte eine trendweise Verminderung von BDR zu BDL für die NT der Dipolstärke

beobachtet werden. Abbildung 6-5 zeigt die geschätzten Randmittel mit Standardfehler und die ermittelten Signifikanzniveaus der paarweisen Tests für die rechte Hemisphäre. Die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche von BDL und BDR wurden in der Tabelle 6-3 für beide Hemisphären zusammengefasst.

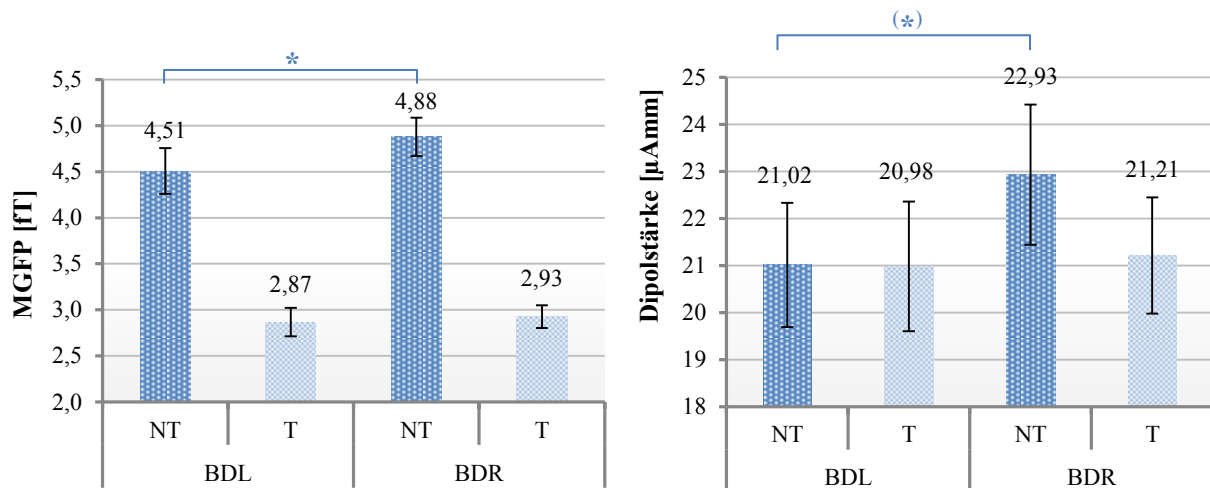


Abb. 6-5: Geschätzte Randmittel der MGFP und Dipolstärke für BDL und BDR, RH

Tab. 6-3: Geschätzte Randmittel der MGFP in [fT] und der Dipolstärke in [µAmm] mit Angabe des Standardfehlers und Signifikanzniveaus im paarweisen Test BDL/BDR

			BDL	BDR	Signifikanzniveau
LH	MGFP	NT	5,08 ± 0,3	4,31 ± 0,23	< 0,001***
		T	3,05 ± 0,14	2,67 ± 0,12	< 0,001***
	Dipolstärke	NT	25,13 ± 1,81	21,2 ± 1,86	0,017*
		T	24,2 ± 1,81	20,94 ± 1,89	0,073 ^(*)
RH	MGFP	NT	4,51 ± 0,25	4,88 ± 0,21	0,012*
		T	2,87 ± 0,16	2,93 ± 0,12	1,000
	Dipolstärke	NT	21,02 ± 1,32	22,93 ± 1,49	0,079 ^(*)
		T	20,98 ± 1,38	21,21 ± 1,24	1,000

6.4.2 Hypothese II

Der Einfluss der Ausführung einer Diskriminationsaufgabe und der daraus resultierende Reduktionsmechanismus auf die primären SEF sind nach Stimulation der dominanten Hand stärker ausgeprägt als nach Reizung der nicht-dominanten Hand.

Um das Ausmaß der Signalreduktion in der rechten und linken Hemisphäre zu vergleichen, musste das Augenmerk auf die Interaktion von Hemisphäre und Diskrimination gerichtet werden. Anhand des Signifikanzniveaus des Interaktionseffektes konnte anschließend abgeschätzt werden, ob die Differenz zwischen den Diskriminationsaufgaben in der linken Hemisphäre stärker ausgeprägt war als in der rechten.

Sowohl für die MGFP als auch für die Dipolstärke zeichnete sich der Interaktionseffekt hoch signifikant ab (*siehe Tab. 6-2*). Die Abbildung 6-6 erlaubt eine differenzierte Auseinandersetzung mit den Ergebnissen des HV. In Übereinstimmung mit den in Abschnitt 6.4.1 geschilderten Ergebnissen geht aus beiden Diagrammen hervor, dass die Ausführung einer Diskriminationsaufgabe in jedem Fall zur Reduktion der evozierten Signale führte (Haupteffekt des Faktors Diskrimination, *siehe Tab. 6-2*). Weiterhin veranschaulicht die stärkere Steigung der Geraden LH im Vergleich zu RH, dass die Differenz zwischen den Diskriminationsaufgaben in der linken Hemisphäre stärker ausgeprägt war als in der rechten. Die Dipolstärke zeigte darüber hinaus in der rechten Hemisphäre signifikant niedrigere Werte als in der linken (Haupteffekt des Faktors Hemisphäre, *siehe Tab. 6-2*). In der Tabelle 6-4 sind die geschätzten Randmittel für MGFP und Dipolstärke mit Standardfehler aufgeführt.

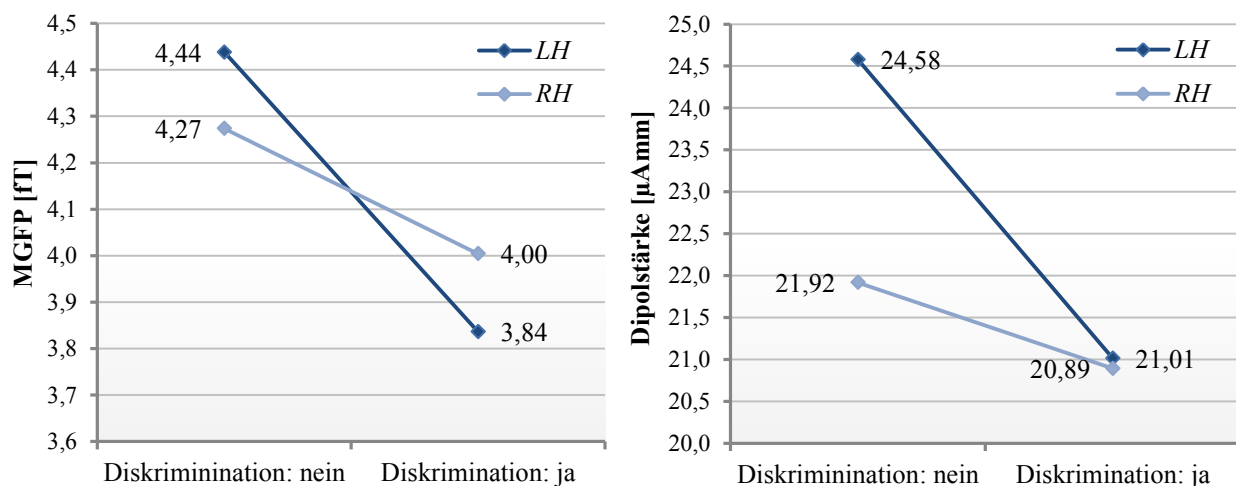


Abb. 6-6: Geschätzte Randmittel der MGFP und Dipolstärke, HV

Tab. 6-4: Geschätzte Randmittel der MGFP in [fT] und der Dipolstärke in [μ Amm] mit Angabe des Standardfehlers

			Diskrimination:	
			nein	ja
HV	MGFP	LH	4,44 \pm 0,03	3,84 \pm 0,02
		RH	4,27 \pm 0,03	4,00 \pm 0,02
	Dipolstärke	LH	24,58 \pm 0,04	21,01 \pm 0,02
		RH	21,92 \pm 0,05	20,89 \pm 0,04

6.4.3 Hypothese III

Die beidseitige taktile Reizung der rechten Zeige- und Mittelfinger führt - unter Voraussetzung einer wirksamen IHI - zu einer niedrigeren M50-Amplitude der SEF im linken S1 als die einseitige Stimulation, ohne dass in den Bedingungen eine Diskriminationsfähigkeit spezifischer Reize erfordert wird.

In der Annahme einer Signalminderung aufgrund wirksamer interhemisphärischer Inhibitionsprozesse wurde der paarweise Unterschied zwischen den Abschnitten BKD und EKD post hoc getestet. Entgegen der Erwartung einer reduzierten Signalstärke der SEF in BKD im Vergleich zu EKD war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Messabschnitten nachweisbar - weder für die MGFP noch für die Dipolstärke.

Die Prüfung der dritten Hypothese erfolgte ausschließlich anhand der Daten der linken Hemisphäre, da in diesem Experiment nur die rechte Hand einseitig stimuliert wurde (*siehe 5.2 Untersuchungsdesign*). Abbildung 6-7 zeigt die geschätzten Randmittel mit Standardfehler. Der Tabelle 6-5 sind darüber hinaus die Ergebnisse der paarweisen Tests der Abschnitte BKD und EKD zu entnehmen.

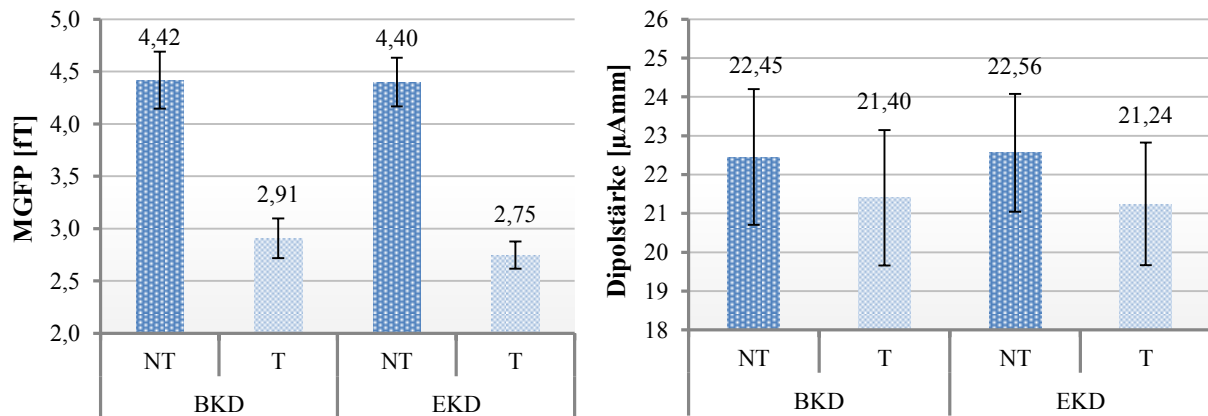


Abb. 6-7: Geschätzte Randmittel der MGFP und Dipolstärke für BKD und EKD, LH

Tab. 6-5: Geschätzte Randmittel der MGFP in [fT] und der Dipolstärke in [μAmm] mit Angabe des Standardfehlers und Signifikanzniveaus im paarweisen Test BKD/EKD

			BKD	EKD	Signifikanzniveau
LH	MGFP	NT	4,42 ± 0,27	4,40 ± 0,23	1,000
		T	2,91 ± 0,19	2,75 ± 0,13	1,000
	Dipolstärke	NT	22,45 ± 1,75	22,56 ± 1,52	1,000
		T	21,40 ± 1,74	21,24 ± 1,58	1,000

7 Diskussion

Das Ziel der Arbeit bestand darin, neue Erkenntnisse über die primäre Verarbeitung von Berührungsreizen in der linken und rechten Hemisphäre zu erbringen. Dazu wurde die Modulation der M50-Amplitude von SEF einer Hand durch die zusätzliche Stimulation der anderen Hand untersucht.

In der Analyse der Daten zeigte sich, dass das Ausführen respektive Nichtausführen einer Diskriminationsaufgabe einen entscheidenden Effekt auf die gemessene Signalstärke hat und dieser Effekt bei Rechtshändern in der linken Hemisphäre stärker ausgeprägt ist als in der rechten. Der Vergleich der SEF bei ein- und beidseitiger Stimulation ohne Diskriminationsanforderung erbrachte hingegen keine signifikante Signaldifferenz.

Daneben konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Zielreizen und Nichtzielreizen dieses Experiments ermittelt werden. Der Haupteffekt des Faktors T/ NT ist auf die unterschiedlich langen Interstimulusintervalle der Non-Targets (NT) und Targets (T) zurückzuführen und wurde bereits hinreichend untersucht (Mima et al. 1998). Da bei den NT das Interstimulusintervall - am selben Finger - länger als bei den T war, wiesen die NT grundsätzlich höhere Werte auf. Zudem wurden die Werte der NT aus mehr Mittelungen berechnet als die der T und waren dementsprechend durch ein höheres Signal-Rausch-Verhältnis gekennzeichnet (*siehe Tab. 5-2*). Einige Autoren argumentierten, dass die NT aus diesem Grund ein deutlicheres Ergebnis als die T zeigen (Hanke et al. 2016). Andere wiederum nahmen an, dass die T die Ergebnisse besser reflektieren, weil diese stärker den zu untersuchenden neuronalen Mechanismen unterlägen als die NT (Huonker et al. 2006). In die folgende Hypothesendiskussion wurden sowohl die Ergebnisse der NT als auch der T in der Annahme, dass beide Formen der Reizauslösung einer umfassenden differenzierten Interpretation dienen, miteinbezogen.

7.1 Hypothese I

Bei beidseitiger taktiler Stimulation verursacht die Ausführung einer Diskriminationsaufgabe an der zu untersuchenden Hand eine niedrigere M50-Amplitude der SEF in der kontralateralen Hemisphäre als die Ausführung einer Diskriminationsaufgabe an der nicht zu untersuchenden Hand.

Bei Auswertung der evozierten Felder des rechten Zeige- und Mittelfingers in der LH wurde eine signifikante Amplitudenminderung um 50 ms post Stimulus beim Ausführen einer

Diskriminationsaufgabe an der rechten Hand (BDR), verglichen mit der Bewältigung der Aufgabe an der linken Hand (BDL), ermittelt. Der Effekt auf die SEF spiegelte sich - wenn auch mit unterschiedlicher starker Ausprägung des Signifikanzniveaus - für die T und NT sowohl in den Messwerten der MGFP und als in den Werten der Dipolstärke wider (*siehe Abb. 6-3, 6-4 und Tab. 6-3*). An der linken Hand konnte die Signalreduktion infolge erhöhter Diskriminationsanforderung ebenfalls nachgewiesen werden. Insbesondere zeigte sich die MGFP im Messabschnitt BDL gegenüber BDR für die NT signifikant vermindert; in der Dipolstärke ergab sich für die NT eine trendweise Reduktion. Es wurden also kleinere Felder am linken Zeige- und Mittelfinger abgeleitet, wenn die Diskriminationsaufgabe an der linken Hand absolviert wurde, verglichen mit dem Lösen der Aufgabe an der rechten Hand (*siehe Abb. 6-5 und Tab. 6-3*).

Es ist anzunehmen, dass der ermittelten Amplitudenminderung der M50-Komponente bei erhöhter Diskriminationsanforderung an der entsprechenden, fokussierten Hand der Mechanismus der lateralen Inhibition zur Kontrastverstärkung nah beieinanderliegender Reize zugrunde liegt. Eingedenk der Erkenntnis, dass die somatotopisch geordneten rezeptiven Felder (RF) in S1 im Ruhestand überlappen (Baumgartner et al. 1991, Biermann et al. 1998), erfordert die eindeutige Trennung von sensorischen Stimuli an benachbarten Fingern eine stärkere laterale Hemmung. Da infolge einer Verkleinerung der kortikalen RF die gehemmte Außenzone der Felder nicht mehr zur M50-Amplitude beiträgt, kann aus der hier gemessenen Abnahme der MEG-Signale eine gesteigerte laterale Inhibition abgeleitet werden. Aus dieser Überlegung heraus ist auf ein dynamisches Verhalten der RF in S1 zu schließen, das auch in anderen Arbeiten über das Prinzip der lateralen Hemmung zur Trennung von räumlich beieinander liegenden Reizen (im Speziellen bei der Stimulation der Fingerbeeren) beobachtet wurde (Severens et al. 2010, Tame et al. 2014). Severens et al. haben in einer EEG-Untersuchung gezeigt, dass die Signalreduktion der frühen Komponenten der SEP von der Nähe der gereizten Finger abhängt. In einem Verhaltenstest ermittelten Tame et al., dass die Reizschwellen mit zunehmendem Benachbarungsgrad der Finger (dementsprechend auch der kortikalen RF) ansteigen.

Die in dieser Arbeit nachgewiesene Reduktion der SEF bei Bewältigung der Diskriminationsaufgabe stimmt mit den Ergebnissen früherer MEG-Studien überein, die eine Verminderung der taktil evozierten Aktivität in S1 bei erhöhter Diskriminationsanforderung, verglichen mit der Ablenkung durch visuelle oder akustische Reize beobachteten (Huonker et al. 2006, Götz et al. 2011, Hanke et al. 2016). Huonker et al. untersuchten die Modulation

primärer SEF - mit der Frage nach dem Einfluss von Aufmerksamkeit und visueller Ablenkung auf taktile Stimuli - und forderten Probanden mittels einer Diskriminationsaufgabe dazu auf, sich entweder auf die Abfolge von Berührungsreizen (appliziert per Druckluftstimulator) oder von visuellen Reizen zu konzentrieren. Die M50-Komponente der SEF stellte sich bei Aufmerksamkeitszuwendung zur taktilen Stimulation geringer dar als bei der Ablenkung durch die visuelle Reizdarbietung.

Götz et al. (2011) konnten an die Arbeit von Huonker et al. in einem ähnlichen Paradigma (Aufmerksamkeit auf taktile Stimulation versus visuelle Ablenkung) anknüpfen und den Unterschied zwischen Aufgabendesigns mit unterschiedlich hoher Anforderung an das Diskriminationsvermögen herausarbeiten. Bei Bewältigung einer Diskriminationsaufgabe (im One-Back-Design), bei denen sich die Teilnehmer auf die Abfolge von Reizen konzentrieren mussten, waren die evozierten Signale kleiner als bei der Ablenkung durch die visuelle Stimulation. Im Gegensatz dazu wurden bei Aufgaben ohne Diskriminationsanforderung (im Odd-Ball-Design), bei der es lediglich die einmalige Stimulation eines räumlich konstanten Zielreizes zu detektieren galt, höhere M50-Amplituden im Vergleich zur visuellen Ablenkung gemessen. Aus den konträren Ergebnissen leiteten sie ab, dass in diskriminatorisch anspruchsvolleren Designs der Mechanismus der lateralen Inhibition zur Signalreduktion der SEF führe. Bei Aufgabendesigns ohne Diskriminationsanforderung bewirke hingegen ein Filter- oder Gating-Mechanismus eine Verstärkung der sensorischen Kanäle in dem Bereich, in dem der Zielreiz erwartet wird, sodass die Erregung mit erhöhter Intensität weitergeleitet werde und eine Amplitudensteigerung des gemessenen Signals zur Folge habe.

Eingedenk dieser Erkenntnisse untersuchten Hanke et al. (2016) die Modulation der M50-Komponente durch Ausführung einer Diskriminationsaufgabe erstmals mit akustischer Stimulation in der Ablenkungsbedingung. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen bei visueller Ablenkung nahmen die evozierten Felder im primär somatosensorischen Kortex bei vermehrter Aufmerksamkeit für die taktilen Stimuli im Gegensatz zur Ablenkung mit akustischen Reizen ab. Darüber hinaus stellten Hanke et al. auch im auditiven System eine Abnahme der biomagnetischen Signale bei vermehrter Diskriminationsanforderung fest, bei der die akustisch evozierten Felder bei Aufmerksamkeit auf den akustischen Reiz kleiner wurden (im Vergleich zur Ablenkung durch die Luftdruckstimulation).

Es existieren viele weitere EEG- und MEG-Untersuchungen zur aufmerksambasierten Modulation der M50-Amplitude von SEP und SEF mit differenten Ergebnissen. Erste EEG-Studien haben unter Aufmerksamkeitszuwendung auf den somatosensorischen Reiz eine

Signalsteigerung früher Komponenten der SEP der kontralateralen Hemisphäre verzeichnet, die der kortikalen Antwort in S1 zugeschrieben wurde (Desmedt und Robertson 1977, Desmedt et al. 1983, Mima et al. 1998, Iguchi et al. 2005). Andere Studien konnten indes keine Änderung der frühen SEP- und SEF-Amplituden bei gesteigerter Aufmerksamkeit beobachten (Forss et al. 1995, Mima et al. 1998). Im Gegensatz dazu beobachteten Mauguire et al. (1997) als eine der Ersten eine tendenzielle Signalminderung der SEF - neben den bereits erläuterten Arbeiten mit deutlicheren Resultaten von Huonker et al. (2006), Götz et al. (2011) und Hanke et al. (2016). Diese durchaus kontroversen Ergebnisse der vorangegangenen EEG- und MEG-Studien resultierten wahrscheinlich aus den unterschiedlich verwendeten Reizmodalitäten (darunter elektrische Nervenstimulation, Vibration, grobe und feine Berührung) und den verschiedenen Aufgabendesigns (zum Beispiel One-Back und Odd-Ball), die konstruiert wurden, um die Aufmerksamkeit der Probanden auf den somatosensorischen Reiz zu lenken. Die SEP und SEF waren damit nicht nur vom Top-Down-Einfluss der Aufmerksamkeit abhängig, sondern maßgeblich von der Diskriminationsanforderung der gestellten perzeptiven Aufgabe. So ist die von Mauguire et al. (1997) berichtete tendenzielle Reduktion der SEF im Nachhinein wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass in deren experimentellen Design bei der Differenzierung zwischen Medianus- und Ulnarisstimulation nur geringes Maß an Diskriminationsvermögen erforderlich war.

Die primär somatosensorische Rinde sei einigen Autoren zufolge maßgeblich selbst an der Vermittlung des Diskriminationsvermögens von Berührungsreizen beteiligt (LaMotte und Mountcastle 1979, Morley et al. 2007, Tame und Holmes 2016). LaMotte und Mountcastle beobachteten Rhesusaffen nach unilateraler chirurgischer Ablation des S1-Kortex, die nach Eingriff die Fähigkeit zur einfachen Reizdetektion aber nicht die Diskrimination taktiler Stimuli wiedererlangten. Vergleichbare Ergebnisse erbrachten die Untersuchungen von Morley et al. (2007) und Tame und Holmes (2016), die mittels transkranieller Magnetstimulation über S1 eine Beeinträchtigung des taktilen Diskriminations- jedoch nicht des Detektionsvermögens der Probanden erzielten. Darüber hinaus nahmen komplexe Netzwerke aus präfrontalen und parietalen Arealen an den neuronalen Mechanismen der sensorischen Diskrimination teil (Romo und de Lafuente 2013). Bis dato bleibe jedoch unklar, welche konkreten Instanzen und Abläufe die taktile Diskriminationsfähigkeit umsetzen (*siehe 7.2 Hypothese II*).

Die laterale Inhibition als intrinsisches Verarbeitungsprinzip aller sensorischen Informationen - über das somatosensible System hinaus - wurde vielfach untersucht und diskutiert. Der Mechanismus der Kontrastverstärkung von benachbarten Stimuli durch die laterale Hemmung wurde erstmals in der visuellen Reizverarbeitung beschrieben und für diese auf zellulärer Ebene nachgewiesen (Moran und Desimone 1985, Wörgötter et al. 1998). Auch im auditorischen System konnte in Einzelneuronenaufzeichnungen eine Verkleinerung von RF infolge lateraler Inhibition zur Tonhöhenunterscheidung detektiert werden (Fritz et al. 2005, David et al. 2012). Die dabei beobachtete Modulation der RF im primär auditiven Kortex, die in Abhängigkeit der gestellten Aufgabe (einfache Detektion versus Frequenzdiskrimination) erfolgte, steht im Einklang mit den Ergebnissen dieser und vorangegangener Studien über das somatosensorische System, die die Diskriminationsanforderung eines Aufgabentyps als wesentlichen Einflussfaktor in der primär sensorischen Verarbeitung ermittelt haben.

In den bisher durchgeführten MEG-Studien wurde eine Signalminderung der SEF infolge einer erhöhten Diskriminationsanforderung lediglich bei einseitiger taktiler Stimulation (bis dato nur rechtsseitig) und visueller oder akustischer Ablenkung nachgewiesen (Huonker et al. 2006, Götz et al. 2011, Hanke et al. 2016). Die Ergebnisse dieser Arbeit demonstrieren, dass sich der Reduktionsmechanismus in Diskriminationsaufgaben auch innerhalb des mechanosensiblen Systems bei bilateraler taktiler Reizung im MEG abbildet - und zwar sowohl an der rechten, dominanten als auch - erstmals - an der linken, subdominanten Hand. Die Resultate untermauern den Mechanismus der lateralen Inhibition als global wirkendes Funktionsprinzip der somatosensorischen Reizverarbeitung und über diese hinaus.

7.2 Hypothese II

Der Einfluss der Ausführung einer Diskriminationsaufgabe und der daraus resultierende Reduktionsmechanismus auf die primären SEF sind nach Stimulation der dominanten Hand stärker ausgeprägt als nach Reizung der nicht-dominanten Hand.

Die in der Abbildung 6-6 sowie der Tabellen 6-2 und 6-4 dargestellten Resultate belegen, dass die Bewältigung einer Diskriminationsaufgabe - wie in Kapitel 7.1 umfangreich erläutert wurde - sowohl in der linken (bei Betrachtung der SEF der rechten, hier dominanten Hand) als auch in der rechten Hemisphäre (bei Analyse der SEF der linken, hier nicht-dominanten Hand) zur einer Signalreduktion im MEG führte. Dieser hoch signifikante Effekt des Faktors Diskrimination konnte für die Werte der MGFP und der Dipolstärke nachgewiesen werden (*siehe Tab. 6-2*).

Darüber hinaus muss auf die unterschiedlich hohen Signaldifferenzen zwischen den beiden Diskriminationsaufgaben (BDL und BDR) des linken und rechten primär somatosensiblen Kortex hingewiesen werden. Bei der Auswertung der primären SEF der rechten Hand (in der LH) war der Signalunterschied zwischen der Ausführung der Diskriminationsaufgabe an der rechten (BDR) und der linken Hand (BDL) größer (hier $BDL > BDR$) als die Differenz zwischen diesen beiden Messabschnitten bei der Betrachtung der abgeleiteten Felder der linken Hand (in der RH, hier $BDR > BDL$). Dieser hoch signifikante Interaktionseffekt der Faktoren Hemisphäre und Diskrimination spiegelte sich sowohl in der MGFP und als auch in der Dipolstärke wider (*siehe Tab. 6-2*).

Der unterschiedlich stark ausgeprägte Effekt der Diskriminationsanforderung auf die SEF der linken und rechten Hand deutet auf eine asymmetrische interhemisphärische Verarbeitung von Berührungsreizen hin und knüpft damit an zahlreiche Studien zur Lateralität im somatosensorischen System an. Erste Hinweise für eine kortikale sensorische Asymmetrie lieferten Buchner et al. (1995) und erbrachten mittels EEG nach beidseitiger elektrischer Medianusstimulation der Handgelenke in der LH signifikant höhere N20-Amplituden als in der RH. Daran anschließend leiteten Sörös et al. (1999) - mittels MEG - über die Distanz der primären Dipole nach Luftdruckstimulation vom Daumen bis zum kleinen Finger ein linkshemisphärisch vergrößertes Handareal in S1 bei Rechtshändern ab. Jung et al. (2003) konnten Buchners Ergebnisse reproduzieren und begründeten die im linken S1 gemessenen höheren N20-Amplituden mit einer höheren Anzahl synchron aktiver Neuronen. Weiterhin stellten sie die Dipole zu den Zeitpunkten N20 und P30 in den Arealen 3b und 1 - sowohl bei Linkshändern als auch bei Rechtshändern - in der rechten Hirnhälfte im Mittel 7 mm weiter lateral dar als die der linken (Jung et al. 2008) und schlossen neben einer funktionalen auf eine topografische Divergenz der S1-Kortizes. Im Gegensatz dazu konnten andere elektro- und magnetoenzephalografischen Untersuchungen - ebenfalls unter Verwendung elektrischer Medianusreizung oder Luftdruckstimulation der Fingerbeeren - keine interhemisphärischen Unterschiede in Lokalisation oder Amplitudenhöhe der somatosensorisch evozierten Signale vermerken (Kakigi und Shibasaki 1991, Zhu et al. 2007). Auch morphometrische Messverfahren zeigten keine anatomischen Asymmetrien der S1- respektive S2-Kortizes auf (White et al. 1997).

In Übereinstimmung mit den oben genannten Ergebnissen von Buchner, Sörös und Jung wurden in der hier in Rede stehenden Arbeit ebenfalls - ohne Differenzierung der Messabschnitte - linkshemisphärisch insgesamt höhere Dipolstärken abgeleitet (hoch

signifikanter Effekt des Faktors Hemisphäre; *siehe Tab. 6-2*); für die MGFP konnte hingegen keine Signaldifferenz zwischen der LH und RH nachgewiesen werden. Das Ergebnis stützt die These einer höheren Anzahl aktiver Neurone aufgrund eines möglicherweise vergrößerten primären Handareals von Rechtshändern in der linken Hemisphäre. Die MGFP hängt grundsätzlich stärker vom Abstand - als von der Stärke - der Quelle ab. Aus diesem Grund wiesen die Messwerte eine höhere Streuung auf und es konnten keine signifikanten hemisphärischen Differenzen ermittelt werden.

Darüber hinaus weist die hier beobachtete unterschiedlich stark ausgeprägte Modulation der SEF durch die Ausführung einer perzeptiven Aufgabe auf eine ungleiche diskriminatorische Reizverarbeitung des linken und rechten S1-Kortex hin. Aufgrund der linkshemisphärisch stärker ausgeprägten Signalminderung bei der Aufgabenausführung ist an der rechten, dominanten Hand im Vergleich zur linken, nicht-dominanten Hand ein wirksamerer Reduktionsmechanismus bei erhöhter Reizdiskrimination zu vermuten. In der Annahme, dass der beschriebene Reduktionsmechanismus durch laterale Inhibition verursacht werde (*siehe 7.1 Hypothese 1*), würde die Reizdiskrimination an der rechten Hand aufgrund eines linkshemisphärisch vergrößerten Handareals - das mit einer größeren Anzahl aktiver Neurone einhergehe - eine stärkere laterale Hemmung zur Verkleinerung der rezeptiven Felder (RF) erfordern als die Trennung von räumlich beieinander liegenden Stimuli an der linken Hand. Ähnliche Überlegungen stellten Collier und Lawson (2017) an, die bei Rechtshändern die Objektwahrnehmung der beiden Hände untersuchten und eine Größenüberschätzung von rechtsseitig gehaltenen Objekten auf kleinere RF im linken S1 zurückführten.

Um zu prüfen, ob die rechte Hand über ein möglicherweise höheres Diskriminationsvermögen verfügt als die linke Hand wurde der Performance-Score bei der Aufgabenausführung innerhalb der Abschnitte BDR und BDL herangezogen. Entgegen der Erwartung, dass eine höhere diskriminatorische Leistung der dominanten Hand mit einer höheren Performance einhergehe, konnte kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Scores zwischen der rechten und linken Hand ermittelt werden. Auch die Reaktionszeit lieferte keine erkennbare Differenz zwischen den Messabschnitten. In diesem Zusammenhang muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Aufgaben an beiden Händen mit einer sehr hohen Performance (im Mittel in BDR: $91,13 \pm 6,05$ %; in BDL: $91,97 \pm 5,82$ %) ausgeführt wurden und somit wahrscheinlich nicht komplex genug waren, um einen Unterschied der Diskriminationsfähigkeit beider Hände zu detektieren. Anhand der Performance konnte in

dieser Arbeit in erster Linie kontrolliert werden, ob die Versuchsteilnehmer die Aufgaben - unabhängig vom Diskriminationslevel - konzentriert ausführten.

Vorarbeiten zur Lateralisierung der taktilen Diskriminationsfähigkeit erbrachten gegensätzliche Ergebnisse. Verschiedene psychophysische Tests (z. B. mittels Erkennen von Gitterstrukturen) ermittelten keine Unterschiede des räumlichen Auflösungsvermögens von Berührungsreizen zwischen den homologen Fingern beider Hände (Sathian und Zangaladze 1996, Vega-Bermudez und Johnson 2001). Demgegenüber lieferten Reizschwellenmessungen bei Zwei-Punkt-Diskrimination an der Handinnenfläche und am kleinen Finger an der linken Hand signifikant niedrigere Abstände zwischen zwei Reizauslösungen als an der rechten Hand - die untersuchte Stichprobe bestand aus 85 % Rechts- und 15 % Links- und Beidhändern (Boles und Givens 2011). Boles und Givens nahmen an, dass ihre Ergebnisse in einer rechtshemisphärischen Dominanz für die Verarbeitung räumlicher Aspekte mechanosensibler Reize begründet seien. Grundsätzlich wird das Erkennen von räumlichen Mustern - nicht nur im somatosensorischen sondern auch im visuellen und motorischen System - der rechten Gehirnhälfte zugeschrieben (Birbaumer und Schmidt 2010b). Laut Birbaumer und Schmidt resultiere die nach rechts lateralisierte Mustererkennung aus der Zusammenarbeit primärer, sekundärer und tertiärer Areale und repräsentiere nicht allein die hemisphärischen Unterschiede der primären Reizverarbeitung. In Hinblick auf das zeitliche Diskriminationsvermögen beobachteten Nicholls und Lindell (2000), dass bei Aufgaben mit sequenzieller Reizdarbietung, bei denen die Probanden (ausschließlich rechtshändig) den Fokus auf die Reihenfolge vibrotaktile Stimuli an Zeige- und Mittelfinger richten und zwischen sukzessiver und simultaner Reizung unterscheiden sollten, die rechte Hand der linken überlegen war. Ihre Resultate führten die Autoren auf eine linkshemisphärisch höhere Kapazität der zeitlichen Reizverarbeitung zurück. Darüber hinaus konnte auch für das visuelle und auditorische System nachgewiesen werden, dass die zeitliche Trennung sensorischer Stimuli in die linke Hemisphäre lateralisiert werde (Nicholls 1994, Brown und Nicholls 1997). Die Analyse komplexer Tastsequenzen sei ebenso wie das taktile Wiedererkennen von räumlichen Mustern Ausdruck höherer kognitiver Prozesse und ihre zerebrale Lateralisation daher nicht kongruent mit der der Reizverarbeitung in S1 (Birbaumer und Schmidt 2010b).

Im Gegensatz zu den kontrovers diskutierten funktionalen und anatomischen Asymmetrien im somatosensorischen System ist allgemein hin anerkannt, dass sich die motorische Dominanz einer Hand in der morphologischen Divergenz der Motorkortizes widerspiegelt. Amunts et al.

(1996) beschrieben als Einer der Ersten ein kontralateral zur dominanten Hand vergrößerten Bereich in der primär motorischen Rinde (M1) im Gyrus praecentralis. Die Autoren zogen als Indikator für die Größe des handmotorischen Areals die Tiefe des Sulcus centralis in der Annahme heran, dass diese mit der Neuronen-, Glia- und Synapsenanzahl in M1 korreliere und wiesen bei Rechtshändern das Überwiegen der Sulcus-centralis-Tiefe in der linken Hemisphäre nach. Funktionelle rechtslinks-hemisphärische Differenzen der Handmotorareale konnten auch im MEG dargestellt werden (Volkman et al. 1998). Mittels der voxelbasierten Morphometrie bestätigten Lüders et al. (2004) die volumetrische Asymmetrie der M1-Kortizes und leiteten daraus ein linkshemisphärisch vergrößertes neuronales Netzwerk ab, das über mehr Speicher- und Kontrollmöglichkeiten verfügt als der rechte M1. Darüber hinaus wurden auch in höheren motorischen Arealen wie den prämotorischen und supplementär motorischen Kortizes funktionale Ungleichmäßigkeiten aufgezeigt (Babiloni et al. 2003, Pool et al. 2014). Die beschriebenen Studienergebnisse untermauerten die asymmetrische Repräsentation der motorischen Kortizes bei Rechtshändigkeit. Im Gegensatz dazu zeigen Linkshänder im Mittel eine schwächere Lateralisierung der motorischen - und darüber hinaus aller sensorischen und höheren kognitiven Funktionen - auf (Jäncke 2013). Laut Jäncke seien 70 % der Links- so wie Rechtshänder lateralisiert; 15 % der Linkshänder würden eine rechtshemisphärische und wiederum 15 % eine bilaterale Organisation aufweisen. Bezogen auf eine Asymmetrie der handmotorischen Areale in M1 konnten Amunts et al. (2000) bei Linkshändigkeit zwar ein reduziertes Links- bis Rechtsüberwiegen der Sulcus-centralis-Tiefe beobachten, allerdings in deutlich geringerer Ausprägung als in der dazu äquivalenten Untersuchung von Rechtshändern (Amunts et al. 1996). In Übereinstimmung mit weiterführenden Erkenntnissen anderer Studien ist von einer ausgeprägten Heterogenität der interhemisphärischen Organisation im motorischen und somatosensorischen System - und darüber hinaus aller höheren kognitiven Funktionen - bei Linkshändigkeit auszugehen (Kawashima et al. 1997, Zilles et al. 1997, Hammond 2002, Pool et al. 2014).

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit geht hervor, dass bei Rechtshändern der Einfluss der Ausführung einer Diskriminationsaufgabe und der daraus resultierende Reduktionsmechanismus auf die primären SEF nach Stimulation der rechten, hier dominanten Hand stärker ausgeprägt war als nach Reizung der linken, nicht-dominanten Hand. Die linkshemisphärisch stärker ausgeprägte Signalminderung bei der Aufgabenausführung stützt die Hypothese einer vermehrten lateralen Inhibition bei Reizdiskrimination an der rechten Hand aufgrund eines kontralateral zur dominanten Hand vergrößerten Areals, das mit einer größeren Anzahl aktiver Neurone einhergeht - im Vergleich zur Trennung nah beieinander

liegenden Stimuli an der linken, subdominanten Hand. Die Resultate untermauern eine rechtslinks-hemisphärische Asymmetrie der primär somatosensiblen Reizverarbeitung bei Rechtshändern. Die Auswirkung erhöhter Diskriminationsanforderung auf die evozierten Signale der primär somatosensorischen Kortizes bei Linkshändigkeit bleibt dagegen weiterhin offen.

7.3 Hypothese III

Die beidseitige taktile Reizung der rechten Zeige- und Mittelfinger führt - unter Voraussetzung einer wirksamen IHI - zu einer niedrigeren M50-Amplitude der SEF im linken S1 als die einseitige Stimulation, ohne dass in den Bedingungen eine Diskriminationsfähigkeit spezifischer Reize erfordert wird.

Den Ergebnissen gemäß der Abbildung 6-7 und Tabelle 6-5 ist zu entnehmen, dass keine signifikanten Differenzen zwischen den evozierten Signalen der Abschnitte ohne Diskriminationsaufgabe auftraten, in denen einmal nur die rechte (EKD) und einmal beide Hände (BKD) stimuliert wurden - weder für die T und NT der MGFP noch für die Dipolstärke.

Der Vergleich zwischen BKD und EKD wurde angestellt, um interhemisphärische Inhibitionsprozesse zwischen den somatosensorischen Kortizes im MEG abzubilden. Hinweise dafür, dass sich homologe Hirnareale über transcallosale Verbindungen in ihrer Aktivität direkt beeinflussen, lieferten erstmals Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomografie, die nach unilateraler motorischer Stimulation neben den positiven BOLD-Antworten im kontralateralen Motorkortex auch negative BOLD-Signale im ipsilateralen M1 aufzeigten (Hamzei et al. 2002, Stefanovic et al. 2004). Ebenso konnten negative BOLD-Antworten nach somatosensorischer Reizung in der ipsilateralen S1-Rinde nachgewiesen werden (Hlushchuk und Hari 2006, Kastrup et al. 2008, Klingner et al. 2010, Schafer et al. 2012).

Kastrup et al. (2008) haben nach einseitiger elektrischer Stimulation des Nervus medianus ipsilateral - vordergründig in den Arealen 1 und 3b - negative BOLD-Signale detektiert, die proportional zur Wahrnehmungsschwelle für somatosensorische Reize am Zeigefinger der kontralateralen Hand anstiegen. Die Autoren interpretierten die erhöhte Reizschwelle für taktile Reize der nicht stimulierten Hand als Zeichen funktioneller Inhibition des ipsilateralen primär somatosensorischen Kortex - unabhängig von dem der Inhibition zugrunde liegenden Mechanismus. Klingner et al. (2010) konnten an diese Ergebnisse anknüpfen und den Einfluss

der Reizstärke auf die negative BOLD-Antwort herausarbeiten. Mit zunehmender Stimulusintensität stiegen die negativen BOLD-Signale des ipsilateralen S1 an. In weiteren fMRT-Untersuchungen mit beidseitiger Medianus-Stimulation analysierten Klingner et al. (2011) den Einfluss von negativen auf positive BOLD-Antworten (NBR und PBR) und zeigten, dass NBR durch PBR unterbrochen werden, wobei NBR keinen Einfluss auf bestehende PBR haben. Aus dieser Beobachtung heraus schlussfolgerten sie, dass NBR und PBR keine parallel oder unabhängig voneinander laufenden Prozesse seien.

Es ist allgemein anerkannt, dass die positiven BOLD-Signale (Blood-Oxygenation-Level Dependent) einer Signalsteigerung im fMRT entsprechen, die in aktivierten Hirnarealen (aufgrund des erhöhten Sauerstoffbedarfs) durch das gesteigerte Angebot an oxygeniertem Hämoglobin im Blut entstehen. Die ermittelten negativen BOLD-Antworten werden hingegen als eine verminderte neurovaskuläre Aktivität interpretiert, die mit einem geringeren Sauerstoffbedarf und folglich verminderten Erregung der entsprechenden kortikalen Areale einhergehen (Shmuel und Leopold 2008). Der der NBR zugrunde liegende physiologische Mechanismus wurde bislang nicht vollständig aufgeklärt. Von einem anfangs noch in Betracht gezogenen hämodynamischen Prozess im Sinne eines „Blood-steal-Phänomens“ nehmen Autoren mittlerweile Abstand (Ragert et al. 2011, Schafer et al. 2012, Brodie et al. 2014). Aktuell diskutiert werden direkte neuronale Inhibitionsprozesse und deren mögliche Verschaltungswege. Es ist umstritten, ob die interhemisphärische Inhibition aus transcallosalen Verbindungen zwischen den S1-Kortizes resultiert (ähnlich zur Verschaltung der primär motorischen Rinden) oder ob Verbindungen zwischen den S2-Kortizes bestehen, die wiederum inhibitorische Efferenzen zu S1 besitzen (Kastrup et al. 2008, Klingner et al. 2010, Tame et al. 2015, Tame et al. 2016). Die homologe Informationsübermittlung der primären Kortizes wäre zwischen den Brodmann-Arealen 2 oder 5 denkbar, die dann inhibierend auf die Areale 1 und 3b wirken. Diese Vorarbeiten gaben Hinweise für interhemisphärische Hemmprozesse zwischen den somatosensiblen Kortizes - unabhängig von den wirksamen neuronalen Bahnen dieser gegenseitigen Inhibitionen.

Hlushchuck und Hari (2006) beobachteten mittels Luftdruckstimulatoren bereits negative BOLD-Signale in S1 und zeigten, dass mit dieser Form der Reizdarbietung neuronale Inhibitionssprozesse - sofern man diese als ursächlichen Mechanismus der NBR annimmt - im somatosensorischen System hervorgerufen werden können. Daran anknüpfend sollten mit dieser Arbeit - ebenfalls mit der Methode der Luftdruckstimulation - Belege für die transcallosale Kommunikation der S1-Kortizes im MEG geliefert werden. Die hier erwartete

Signalminderung in Abschnitt BKD aufgrund einer von der zusätzlich stimulierten Gegenseite ausgehenden IHI konnte indes nicht nachgewiesen werden. Das Fehlen eines Korrelats der IHI im MEG liegt am ehesten im zeitlichen Aspekt des Untersuchungsdesigns begründet. Autoren vorangegangener Studien explorierten den zeitlichen Verlauf der IHI mithilfe von EEG-Untersuchungen (aufgrund der im Vergleich zum fMRT besseren zeitlichen Auflösung) bei gepaarter Medianus-Stimulation und schätzten die Dauer der IHI auf 15 bis 25 ms (Ragert et al. 2011, Brodie et al. 2014). Ragert et al. beobachteten eine Reduktion der N20-Komponente der primär evozierten Antwort in S1, wenn ein konditionierender Stimulus an der einen Hand 20 bis 25 ms vor der Teststimulation an der anderen appliziert wurde. Die Autoren sahen in diesem Ergebnis den Nachweis der interhemisphärischen Inhibition, da die von ihnen ermittelte Übertragungszeit zwischen den somatosensorischen Kortizes via Corpus callosum ungefähr mit dem geschätzten Zeitraum von 10 bis 20 ms aus vorangegangenen Studien übereinstimmte (Fabri et al. 2005, Wolters et al. 2005). Brodie et al. (2014) nutzten das Paradigma von Ragert et al., um den Effekt der interhemisphärischen Inhibition von der dominanten auf die nicht-dominante Hemisphäre zu ergründen. In Übereinstimmung mit Ragerts Ergebnissen zeigte sich bei einem Interstimulusintervall von 20 bis 25 ms eine Signalminderung der frühen Komponenten der Reizantwort (P14/N20 und N20/P25). Brodie et al. stellten die These auf, dass die gemessene Übertragungszeit von 15 bis 20 ms der Zeit der direkten interhemisphärischen Inhibition zwischen den S1-Kortizes entspreche.

Im hier vorliegenden Versuchsaufbau umfasste der Interstimulusabstand (ISI) zwischen der rechten und linken Hand - unabhängig davon, ob der Zeige- oder Mittelfinger gereizt wurde - in BKD einen Bereich von 21 bis <1400 ms (Median 580 ms; Interquartilsabstand 270 bis 900 ms). Die Zeitpunkte des ISI waren in dem Messabschnitt BKD gleichverteilt - mit der Ausnahme, dass 2 % aller Werte auf der ersten Perzentile (also bei 21 ms) lagen. Auch wenn der Zeitbereich der IHI mit dem hier verwendeten ISI von 21 ms bis <1400 ms teilweise erfasst wurde, würde sich ein inhibitorischer Effekt über alle Reizauslösungen herausmitteln. Demnach lagen die in diesem Experiment angewendeten Zeiten zwischen der Reizung der rechten und der linken Hand im Mittel außerhalb des bisher angenommenen Zeitraumes einer wirksamen interhemisphärischen Inhibition. Da aus den Ergebnissen dieser Arbeit keine inhibitorische Interaktion der Hemisphären abzuleiten war, ist anzunehmen, dass interhemisphärische Inhibitionsprozesse nicht über einen - wie dem hier verwendeten - längeren Zeitraum im Sekundenbereich (bis 1400 ms) anhalten.

8 Schlussfolgerungen

In Anknüpfung an zahlreiche MEG- und EEG-Untersuchungen zur Modulation der SEF und SEP im primär somatosensorischen Kortex liefert die vorliegende Arbeit vertiefende Aspekte für die Diskussion über die diskriminatorische Reizverarbeitung und Lateralität im somatosensorischen System.

In den bisher durchgeführten MEG-Studien wurde eine Signalminderung der SEF infolge einer erhöhten Diskriminationsanforderung lediglich bei einseitiger taktiler Stimulation (bis dato nur rechtsseitig) und visueller oder akustischer Ablenkung ermittelt (Huonker et al. 2006, Götz et al. 2011, Hanke et al. 2016). Die vorgelegte Untersuchung zeigt auf, dass sich der Reduktionsmechanismus in Diskriminationsaufgaben auch innerhalb des mechanosensiblen Systems bei bilateraler taktiler Reizung im MEG abbildet - und zwar sowohl an der rechten, hier dominanten als auch erstmals an der linken, hier subdominanten Hand. Insbesondere war aus den Ergebnissen abzuleiten, dass bei beidseitiger taktiler Stimulation die Ausführung einer Diskriminationsaufgabe an der zu untersuchenden Hand eine niedrigere M50-Amplitude der SEF in der kontralateralen Hemisphäre verursacht als die Ausführung einer Diskriminationsaufgabe an der nicht zu untersuchenden Hand. Die Resultate untermauern den der Signalminderung zugrunde liegenden Mechanismus der lateralen Inhibition als global wirkendes Funktionsprinzip der somatosensorischen Reizverarbeitung.

Weiterhin war - unter Voraussetzung eines wirksamen Reduktionsmechanismus - zu prüfen, ob dieser bei Rechtshändern in der linken Hemisphäre aufgrund bestehender funktionaler Asymmetrien der S1-Kortizes (Sörös et al. 1999, Jung et al. 2003, Jung et al. 2008) stärker ausgeprägt ist als in der rechten Hemisphäre. Die Resultate der Arbeit bestätigten den weitaus größeren Einfluss der Ausführung einer Diskriminationsaufgabe und der daraus resultierende Reduktionsmechanismus auf die primären SEF nach Stimulation der rechten, hier dominanten Hand - als nach Reizung der linken, nicht-dominanten Hand. Die linkshemisphärisch stärker ausgeprägte Signalminderung bei der Aufgabenausführung stützt die Hypothese einer vermehrten lateralen Inhibition bei Reizdiskrimination an der rechten Hand aufgrund eines kontralateral zur dominanten Hand vergrößerten Areals, das mit einer größeren Anzahl aktiver Neurone einhergeht - im Vergleich zur Trennung nah beieinander liegenden Stimuli an der linken Hand. Damit werden neue Aspekte zu rechtslinks-hemisphärischen Asymmetrien der primär somatosensiblen Reizverarbeitung bei Rechtshändigkeit aufgezeigt.

Es liegt nahe, das Paradigma dieser Arbeit in künftigen Studien zu händigkeitsbezogenen Differenzen der S1-Kortizes mit Links- und Beidhändern zu wiederholen, um tiefere Erkenntnisse zur Lateralität im somatosensorischen System zu erlangen.

Eng verbunden mit der Lateralisation kortikaler Funktionen ist der interhemisphärische Informationsaustausch, der einen weiteren Forschungsgegenstand dieser Arbeit bildete. Vorangegangene fMRT-Studien gaben Hinweise darauf, dass sich die primär und sekundär somatosensorischen Kortizes über transcallosale Verbindungen in ihrer Aktivität direkt beeinflussen und wiesen bei einseitiger somatosensorischer Reizung negative BOLD-Signale (NBR) im ipsilateralen S1 nach (Hlushchuk und Hari 2006, Kastrup et al. 2008, Klingner et al. 2010, Schafer et al. 2012). Die Autoren vermuteten neuronale interhemisphärische Inhibitionssprozesse (IHI) als ursächlichen Mechanismus der NBR. Daran anknüpfend sollten mit dieser Arbeit Korrelate für die transcallosale Kommunikation der S1-Kortizes im MEG geliefert werden. Unter Voraussetzung einer wirksamen IHI wurde angenommen, dass die beidseitige taktile Reizung der rechten Zeige- und Mittelfinger zu einer niedrigeren M50-Amplitude der SEF im linken S1 führen als die einseitige Stimulation, ohne dass in den Bedingungen eine Diskriminationsfähigkeit spezifischer Reize erfordert wird. Die hier erwartete Signalminderung in Abschnitt BKD im Vergleich zu EKD aufgrund einer von der zusätzlich stimulierten Gegenseite ausgehenden IHI konnte nicht nachgewiesen werden. Das Ausbleiben eines Korrelats der IHI im MEG ist differenziert zu betrachten; der Grund dafür dürfte vornehmlich im zeitlichen Aspekt des experimentellen Designs gelegen haben. Da aus den Ergebnissen der Arbeit kein inhibitorischer Effekt abzuleiten war, ist zu vermuten, dass interhemisphärische Inhibitionsprozesse nicht über einen - wie dem hier verwendeten - längeren Zeitraum im Sekundenbereich (bis 1400 ms) anhalten.

Für zukünftige Arbeiten ist ein differenzierter zeitlicher Versuchsaufbau anzuregen, der eine kritische Untersuchung des zeitlichen Verlaufes der IHI im MEG erlaubt. Die Arbeitsgruppe des Biomagnetischen Zentrums in Jena hat dazu ein Projekt mit dem Thema „Zeitkritische Aspekte und neuronale Korrelate der interhemisphärischen Inhibition in EEG und MEG“ initiiert, die kürzere Latenzzeiten zwischen den Reizapplikationen an der rechten und linken Hand verwendet.

9 Literaturverzeichnis

- Amunts K, Jancke L, Mohlberg H, Steinmetz H, Zilles K. 2000. Interhemispheric asymmetry of the human motor cortex related to handedness and gender. *Neuropsychologia*, 38 (3):304-312.
- Amunts K, Schlaug G, Schleicher A, Steinmetz H, Dabringhaus A, Roland PE, Zilles K. 1996. Asymmetry in the human motor cortex and handedness. *Neuroimage*, 4 (3 Pt 1):216-222.
- Babiloni C, Carducci F, Del Gratta C, Demartin M, Romani GL, Babiloni F, Rossini PM. 2003. Hemispherical asymmetry in human SMA during voluntary simple unilateral movements. An fMRI study. *Cortex*, 39 (2):293-305.
- Baltes-Götz B. 2016. Generalisierte lineare Modelle und GEE-Modelle in SPSS Statistics https://www.uni-trier.de/fileadmin/urt/doku/gzlm_gee/gzlm_gee.pdf. [10.12.2017]
- Baumgartner C, Doppelbauer A, Deecke L, Barth DS, Zeitlhofer J, Lindinger G, Sutherling WW. 1991. Neuromagnetic investigation of somatotopy of human hand somatosensory cortex. *Exp Brain Res*, 87 (3):641-648.
- Biermann K, Schmitz F, Witte OW, Konczak J, Freund HJ, Schnitzler A. 1998. Interaction of finger representation in the human first somatosensory cortex: a neuromagnetic study. *Neurosci Lett*, 251 (1):13-16.
- Birbaumer N, Schmidt RF. 2010a. Methoden der Biologischen Psychologie. In: Birbaumer N, Schmidt RF, Hrsg. *Biologische Psychologie*. 7., überarb. und erg. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin, 459-483.
- Birbaumer N, Schmidt RF. 2010b. Kognitive Prozesse (Denken). In: Birbaumer N, Schmidt RF, Hrsg. *Biologische Psychologie*. 7., überarb. und erg. Aufl. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin, 749-803.
- Bogen JE, Gazzaniga MS. 1965. Cerebral Commissurotomy in Man - Minor Hemisphere Dominance for Certain Visuospatial Functions. *Journal of Neurosurgery*, 23 (4):394-&.
- Boles DB, Givens SM. 2011. Laterality and sex differences in tactile detection and two-point thresholds modified by body surface area and body fat ratio. *Somatosens Mot Res*, 28 (3-4):102-109.
- Braun C, Haug M, Wiech K, Birbaumer N, Elbert T, Roberts LE. 2002. Functional organization of primary somatosensory cortex depends on the focus of attention. *Neuroimage*, 17 (3):1451-1458.
- Braun C, Eisele E, Wuhle A, Stüttgen MC, Schwarz C, Demarchi G. 2011. Mislocalization of near-threshold tactile stimuli in humans: a central or peripheral phenomenon? *Eur J Neurosci*, 33 (3):499-508.
- Brodie SM, Villamayor A, Borich MR, Boyd LA. 2014. Exploring the specific time course of interhemispheric inhibition between the human primary sensory cortices. *J Neurophysiol*, 112 (6):1470-1476.

- Brown S, Nicholls MER. 1997. Hemispheric asymmetries for the temporal resolution of brief auditory stimuli. *Perception & Psychophysics*, 59 (3):442-447.
- Buchner H, Ludwig I, Waberski T, Wilmes K, Ferbert A. 1995. Hemispheric asymmetries of early cortical somatosensory evoked potentials revealed by topographic analysis. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 35 (4):207-215.
- Burton H, Abend NS, MacLeod AMK, Sinclair RJ, Snyder AZ, Raichle ME. 1999. Tactile attention tasks enhance activation in somatosensory regions of parietal cortex: A positron emission tomography study. *Cerebral Cortex*, 9 (7):662-674.
- Collier ES, Lawson R. 2017. It's Out of My Hands! Grasping Capacity May Not Influence Perceived Object Size. *Journal of Experimental Psychology-Human Perception and Performance*, 43 (4):749-769.
- David SV, Fritz JB, Shamma SA. 2012. Task reward structure shapes rapid receptive field plasticity in auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109 (6):2144-2149.
- Desmedt JE, Robertson D. 1977. Differential enhancement of early and late components of the cerebral somatosensory evoked potentials during forced-paced cognitive tasks in man. *J Physiol*, 271 (3):761-782.
- Desmedt JE, Huy NT, Bourguet M. 1983. The cognitive P40, N60 and P100 components of somatosensory evoked potentials and the earliest electrical signs of sensory processing in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 56 (4):272-282.
- Elbert T. 2007. Neuromagnetism. In: Andrä W, Nowak H, Hrsg. *Magnetism in medicine a handbook*. 2., completely revised and enl. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH, 193-266.
- Fabri M, Del Pesce M, Paggi A, Polonara G, Bartolini M, Salvolini U, Manzoni T. 2005. Contribution of posterior corpus callosum to the interhemispheric transfer of tactile information. *Brain Res Cogn Brain Res*, 24 (1):73-80.
- Forss N, Salmelin R, Hari R. 1994. Comparison of somatosensory evoked fields to airpuff and electric stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 92 (6):510-517.
- Forss N, Jousmaki V, Hari R. 1995. Interaction between afferent input from fingers in human somatosensory cortex. *Brain Res*, 685 (1-2):68-76.
- Fritz J, Elhilali M, Shamma S. 2005. Active listening: task-dependent plasticity of spectrotemporal receptive fields in primary auditory cortex. *Hear Res*, 206 (1-2):159-176.
- Gazzaniga M. 2012. *Die Ich-Illusion. Wie Bewusstsein und freier Wille entstehen*. München: Hanser.
- Gazzaniga MS, Sperry RW, Bogen JE. 1962. Some Functional Effects of Sectioning Cerebral Commissures in Man. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 48 (10):1765-&.
- Gazzaniga MS, Bogen JE, Sperry RW. 1967. Dyspraxia Following Division of Cerebral Commissures. *Archives of Neurology*, 16 (6):606-+.

- Götz T, Huonker R, Miltner WH, Witte OW, Dettner K, Weiss T. 2011. Task requirements change signal strength of the primary somatosensory M50: Oddball vs. one-back tasks. *Psychophysiology*, 48 (4):569-577.
- Hamada Y, Suzuki R. 2005. Hand posture modulates cortical finger representation in SII. *Neuroimage*, 25 (3):708-717.
- Hamalainen H, Hiltunen J, Titievskaja I. 2000. fMRI activations of SI and SII cortices during tactile stimulation depend on attention. *Neuroreport*, 11 (8):1673-1676.
- Hamalainen H, Hiltunen J, Titievskaja I. 2002. Activation of somatosensory cortical areas varies with attentional state: an fMRI study. *Behav Brain Res*, 135 (1-2):159-165.
- Hamalainen MS, Sarvas J. 1989. Realistic conductivity geometry model of the human head for interpretation of neuromagnetic data. *IEEE Trans Biomed Eng*, 36 (2):165-171.
- Hammond G. 2002. Correlates of human handedness in primary motor cortex: a review and hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*, 26 (3):285-292.
- Hamzei F, Dettmers C, Rzanny R, Liepert J, Buchel C, Weiller C. 2002. Reduction of excitability ("inhibition") in the ipsilateral primary motor cortex is mirrored by fMRI signal decreases. *Neuroimage*, 17 (1):490-496.
- Hanke D, Huonker R, Weiss T, Witte OW, Gotz T. 2016. Modality-independent reduction mechanisms of primary sensory evoked fields in a one-back task. *Neuroimage*, 124 (Pt A):918-922.
- Hlushchuk Y, Hari R. 2006. Transient suppression of ipsilateral primary somatosensory cortex during tactile finger stimulation. *J Neurosci*, 26 (21):5819-5824.
- Hsiao SS, O'Shaughnessy DM, Johnson KO. 1993. Effects of selective attention on spatial form processing in monkey primary and secondary somatosensory cortex. *J Neurophysiol*, 70 (1):444-447.
- Huonker R, Weiss T, Miltner WH. 2006. Reduction of somatosensory evoked fields in the primary somatosensory cortex in a one-back task. *Exp Brain Res*, 168 (1-2):98-105.
- Iguchi Y, Hoshi Y, Tanosaki M, Taira M, Hashimoto I. 2005. Attention induces reciprocal activity in the human somatosensory cortex enhancing relevant- and suppressing irrelevant inputs from fingers. *Clinical Neurophysiology*, 116 (5):1077-1087.
- Iramina K, Yumoto M, Yoshikawa K, Kamei H, Ueno S. 1997. Measurement of somatosensory evoked response using functional MR images and MEG. *Ieee Transactions on Magnetics*, 33 (5):4260-4262.
- Jäncke L. 2013. Hemisphärenasymmetrie. In: Jäncke L, Hrsg. *Lehrbuch kognitive Neurowissenschaften*. 1. Auflage Aufl. Bern: Verlag Hans Huber, 160-205.
- Jung P, Baumgartner U, Magerl W, Treede RD. 2008. Hemispheric asymmetry of hand representation in human primary somatosensory cortex and handedness. *Clin Neurophysiol*, 119 (11):2579-2586.

- Jung P, Baumgartner U, Bauermann T, Magerl W, Gawehn J, Stoeter P, Treede RD. 2003. Asymmetry in the human primary somatosensory cortex and handedness. *Neuroimage*, 19 (3):913-923.
- Kakigi R, Shibasaki H. 1991. Effects of Age, Gender, and Stimulus Side on Scalp Topography of Somatosensory Evoked-Potentials Following Median Nerve-Stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 8 (3):320-330.
- Kandel ER. 2012. *Das Zeitalter der Erkenntnis. Die Erforschung des Unbewussten in Kunst, Geist und Gehirn von der Wiener Moderne bis heute*. 1. Aufl. Aufl. München: Siedler.
- Kany C, Treede RD. 1997. Median and tibial nerve somatosensory evoked potentials: middle-latency components from the vicinity of the secondary somatosensory cortex in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 104 (5):402-410.
- Kastrup A, Baudewig J, Schnaudigel S, Huonker R, Becker L, Sohns JM, Dechent P, Klingner C, Witte OW. 2008. Behavioral correlates of negative BOLD signal changes in the primary somatosensory cortex. *Neuroimage*, 41 (4):1364-1371.
- Katz D. 1925. *Der Aufbau der Tastwelt*. Leipzig: Barth.
- Kawashima R, Inoue K, Sato K, Fukuda H. 1997. Functional asymmetry of cortical motor control in left-handed subjects. *Neuroreport*, 8 (7):1729-1732.
- Klingner CM, Hasler C, Brodoehl S, Witte OW. 2010. Dependence of the negative BOLD response on somatosensory stimulus intensity. *Neuroimage*, 53 (1):189-195.
- Klingner CM, Brodoehl S, Huonker R, Witte OW. 2016. The Processing of Somatosensory Information Shifts from an Early Parallel into a Serial Processing Mode: A Combined fMRI/MEG Study. *Front Syst Neurosci*, 10:103.
- Klingner CM, Ebenau K, Hasler C, Brodoehl S, Gorlich Y, Witte OW. 2011. Influences of negative BOLD responses on positive BOLD responses. *Neuroimage*, 55 (4):1709-1715.
- Klingner CM, Brodoehl S, Huonker R, Gotz T, Baumann L, Witte OW. 2015. Parallel processing of somatosensory information: Evidence from dynamic causal modeling of MEG data. *Neuroimage*, 118:193-198.
- Knecht S, Drager B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Floel A, Ringelstein EB, Henningsen H. 2000. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain*, 123 Pt 12:2512-2518.
- LaMotte RH, Mountcastle VB. 1979. Disorders in somesthesia following lesions of parietal lobe. *J Neurophysiol*, 42 (2):400-419.
- Lopes da Silva F. 2010. Electrophysiological Basis of MEG Signals. In: Hansen PC, Kringelbach ML, Salmelin R, Hrsg. *MEG an introduction to methods*. Oxford [u.a.]: Oxford Univ. Press, 1-23.
- Lüders E, Gaser C, Jancke L, Schlaug G. 2004. A voxel-based approach to gray matter asymmetries. *Neuroimage*, 22 (2):656-664.

- Makela JP, Illman M, Jousmaki V, Numminen J, Lehecka M, Salenius S, Forss N, Hari R. 2003. Dorsal penile nerve stimulation elicits left-hemisphere dominant activation in the second somatosensory cortex. *Hum Brain Mapp*, 18 (2):90-99.
- Mauguiere F. 1999. Clinical neurophysiology and functional neuroimaging at the French Society of Neurology (1948-1998). *Revue Neurologique*, 155 (10):857-868.
- Mauguiere F, Merlet I, Forss N, Vanni S, Jousmaki V, Adeleine P, Hari R. 1997. Activation of a distributed somatosensory cortical network in the human brain. A dipole modelling study of magnetic fields evoked by median nerve stimulation. Part I: Location and activation timing of SEF sources. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 104 (4):281-289.
- Meehan SK, Staines WR. 2009. Task-relevance and temporal synchrony between tactile and visual stimuli modulates cortical activity and motor performance during sensory-guided movement. *Hum Brain Mapp*, 30 (2):484-496.
- Meßlinger K. 2014a. Mechanische Oberflächensensibilität. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Klinke R, Brenner B, Gay R, Rothenburger A, Hrsg. *Physiologie*. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Aufl. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 705-707.
- Meßlinger K. 2014b. Zerebrale sensorische Systeme. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Klinke R, Brenner B, Gay R, Rothenburger A, Hrsg. *Physiologie*. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Aufl. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 723-725.
- Meyer E, Ferguson SSG, Zatorre RJ, Alivisatos B, Marrett S, Evans AC, Hakim AM. 1991. Attention Modulates Somatosensory Cerebral Blood-Flow Response to Vibrotactile Stimulation as Measured by Positron Emission Tomography. *Annals of Neurology*, 29 (4):440-443.
- Mima T, Nagamine T, Nakamura K, Shibasaki H. 1998. Attention modulates both primary and second somatosensory cortical activities in humans: a magnetoencephalographic study. *J Neurophysiol*, 80 (4):2215-2221.
- Moran J, Desimone R. 1985. Selective Attention Gates Visual Processing in the Extrastriate Cortex. *Science*, 229 (4715):782-784.
- Morley JW, Vickery RM, Stuart M, Turman AB. 2007. Suppression of vibrotactile discrimination by transcranial magnetic stimulation of primary somatosensory cortex. *Eur J Neurosci*, 26 (4):1007-1010.
- Nicholls ME, Lindell AK. 2000. A left hemisphere, but not right hemisphere, advantage for tactual simultaneity judgments. *Percept Psychophys*, 62 (4):717-725.
- Nicholls MER. 1994. The Non-Contribution of Attentional Biases to Visual-Field Asymmetries for Temporal Discrimination. *Neuropsychologia*, 32 (2):209-220.
- Nowak H. 2007. Biomagnetic Instrumentation. In: Andrä W, Nowak H, Hrsg. *Magnetism in medicine a handbook*. 2., completely revised and enl. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH, 101-163.

- Oldfield RC. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9 (1):97-113.
- Peters M, Reimers S, Manning JT. 2006. Hand preference for writing and associations with selected demographic and behavioral variables in 255,100 subjects: the BBC internet study. *Brain Cogn*, 62 (2):177-189.
- Pool EM, Rehme AK, Fink GR, Eickhoff SB, Grefkes C. 2014. Handedness and effective connectivity of the motor system. *Neuroimage*, 99:451-460.
- Pritzel M. 2012. Händigkeit. In: Karnath H-O, Thier P, Hrsg. *Kognitive Neurowissenschaften*. 3., aktualisierte und erweiterte Auflage Aufl. Berlin Heidelberg: Springer, 705-710.
- Ragert P, Nierhaus T, Cohen LG, Villringer A. 2011. Interhemispheric interactions between the human primary somatosensory cortices. *PLoS One*, 6 (2):e16150.
- Romo R, de Lafuente V. 2013. Conversion of sensory signals into perceptual decisions. *Progress in Neurobiology*, 103:41-75.
- Rossini PM, Deuschl G, Pizzella V, Tecchio F, Pasquarelli A, Feifel E, Romani GL, Lucking CH. 1996. Topography and sources of electromagnetic cerebral responses to electrical and air-puff stimulation of the hand. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 100 (3):229-239.
- Sathian K, Zangaladze A. 1996. Tactile spatial acuity at the human fingertip and lip: Bilateral symmetry and inter-digit variability. *Neurology*, 46 (5):1464-1466.
- Schafer K, Blankenburg F, Kupers R, Gruner JM, Law I, Lauritzen M, Larsson HB. 2012. Negative BOLD signal changes in ipsilateral primary somatosensory cortex are associated with perfusion decreases and behavioral evidence for functional inhibition. *Neuroimage*, 59 (4):3119-3127.
- Severens M, Farquhar J, Desain P, Duysens J, Gielen C. 2010. Transient and steady-state responses to mechanical stimulation of different fingers reveal interactions based on lateral inhibition. *Clin Neurophysiol*, 121 (12):2090-2096.
- Shmuel A, Leopold DA. 2008. Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: Implications for functional connectivity at rest. *Hum Brain Mapp*, 29 (7):751-761.
- Simoes C, Alary F, Forss N, Hari R. 2002. Left-hemisphere-dominant SII activation after bilateral median nerve stimulation. *Neuroimage*, 15 (3):686-690.
- Sörös P, Knecht S, Imai T, Gurtler S, Lutkenhoner B, Ringelstein EB, Henningsen H. 1999. Cortical asymmetries of the human somatosensory hand representation in right- and left-handers. *Neurosci Lett*, 271 (2):89-92.
- Stefanovic B, Warnking JM, Pike GB. 2004. Hemodynamic and metabolic responses to neuronal inhibition. *Neuroimage*, 22 (2):771-778.
- Tame L, Holmes NP. 2016. Involvement of human primary somatosensory cortex in vibrotactile detection depends on task demand. *Neuroimage*, 138:184-196.

- Tame L, Moles A, Holmes NP. 2014. Within, but not between hands interactions in vibrotactile detection thresholds reflect somatosensory receptive field organization. *Front Psychol*, 5:174.
- Tame L, Dransfield E, Quettier T, Longo MR. 2017. Finger posture modulates structural body representations. *Sci Rep*, 7:43019.
- Tame L, Pavani F, Papadelis C, Farne A, Braun C. 2015. Early integration of bilateral touch in the primary somatosensory cortex. *Hum Brain Mapp*, 36 (4):1506-1523.
- Tame L, Braun C, Holmes NP, Farne A, Pavani F. 2016. Bilateral representations of touch in the primary somatosensory cortex. *Cogn Neuropsychol*, 33 (1-2):48-66.
- Taulu S, Kajola M. 2005. Presentation of electromagnetic multichannel data: The signal space separation method. *Journal of Applied Physics*, 97 (12).
- Trepel M. 2015. Parietallappen. In: Trepel M, Hrsg. *Neuroanatomie Struktur und Funktion*. 6. Aufl. München: Elsevier, 230-238.
- Vega-Bermudez F, Johnson KO. 2001. Differences in spatial acuity between digits. *Neurology*, 56 (10):1389-1391.
- Volkman J, Schnitzler A, Witte OW, Freund H. 1998. Handedness and asymmetry of hand representation in human motor cortex. *J Neurophysiol*, 79 (4):2149-2154.
- White LE, Andrews TJ, Hulette C, Richards A, Groelle M, Paydarfar J, Purves D. 1997. Structure of the human sensorimotor system. II: Lateral symmetry. *Cereb Cortex*, 7 (1):31-47.
- Wolters A, Schmidt A, Schramm A, Zeller D, Naumann M, Kunesch E, Benecke R, Reiners K, Classen J. 2005. Timing-dependent plasticity in human primary somatosensory cortex. *J Physiol*, 565 (Pt 3):1039-1052.
- Wörgötter F, Suder K, Zhao Y, Kerscher N, Eysel UT, Funke K. 1998. State-dependent receptive-field restructuring in the visual cortex. *Nature*, 396 (6707):165-168.
- Zhu Z, Disbrow EA, Zumer JM, McGonigle DJ, Nagarajan SS. 2007. Spatiotemporal integration of tactile information in human somatosensory cortex. *BMC Neurosci*, 8:21.
- Zilles K, Schleicher A, Langemann C, Amunts K, Morosan P, Palomero-Gallagher N, Schormann T, Mohlberg H, Burgel U, Steinmetz H, Schlaug G, Roland PE. 1997. Quantitative analysis of sulci in the human cerebral cortex: development, regional heterogeneity, gender difference, asymmetry, intersubject variability and cortical architecture. *Hum Brain Mapp*, 5 (4):218-221.
- Zschocke S, Kursawe H. 2012. Artefakte im EEG. In: Zschocke S, Kursawe H, Hrsg. *Klinische Elektroenzephalographie* 3., aktualisierte und erw. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer Medizin, 490-514.

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abb. 3-1: Laterale Inhibition.....	11
Abb. 3-2: Erregung eines kortikalen Dendriten	13
Abb. 3-3: Radiale (orange) und tangentiale (grün) Quellen.....	15
Abb. 3-4: Schema eines Magnetometers (a) und eines planaren Gradiometers (b)	17
Abb. 5-1: Paradigma	31
Abb. 5-2: Probandin in der Messkammer	34
Abb. 5-3: Luftdruckstimulatoren an beiden Zeige- und Mittelfingern	35
Abb. 6-1: Verlauf der somatosensorisch evozierten Antwort, Stimulus des rechten ZF zum Zeitpunkt 0; dipolare Feldbilder rekonstruiert aus Magnetometer- und Gradiometerkanälen.	45
Abb. 6-2: Dipolrekonstruktion im MRT: ZF rechts hellblau, MF rechts dunkelblau, ZF links rot, MF links orange in der Frontal- (a) und Transversalebene (b).....	46
Abb. 6-3: Geschätzte Randmittel der MGFP und Dipolstärke für BDL und BDR, LH	49
Abb. 6-4: Butterfly-Plots der Magnetischen Flussdichte aller 102 Magnetometer-Kanäle für die Messabschnitte BDL und BDR in LH.....	49
Abb. 6-5: Geschätzte Randmittel der MGFP und Dipolstärke für BDL und BDR, RH	50
Abb. 6-6: Geschätzte Randmittel der MGFP und Dipolstärke, HV	51
Abb. 6-7: Geschätzte Randmittel der MGFP und Dipolstärke für BKD und EKD, LH	53

Tabellenverzeichnis

Tab. 5-1: Auflistung der Permutationen.....	32
Tab. 5-2: Übersicht über die Mittelungskategorien und Anzahl eingeschlossener Mittelungen	38
Tab. 5-3: Kennzeichnung signifikanter Ergebnisse	42
Tab. 6-1: Haupt- und Interaktionseffekte für linke (LH) und rechte Hemisphäre (RH)	47
Tab. 6-2: Haupt- und Interaktionseffekte für den Hemisphärenvergleich (HV).....	48
Tab. 6-3: Geschätzte Randmittel der MGFP in [fT] und der Dipolstärke in [μ Amm] mit Angabe des Standardfehlers und Signifikanzniveaus im paarweisen Test BDL/BDR	50
Tab. 6-4: Geschätzte Randmittel der MGFP in [fT] und der Dipolstärke in [μ Amm] mit Angabe des Standardfehlers	52
Tab. 6-5: Geschätzte Randmittel der MGFP in [fT] und der Dipolstärke in [μ Amm] mit Angabe des Standardfehlers und Signifikanzniveaus im paarweisen Test BKD/EKD.....	53

Danksagung

Zu allererst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Otto Wilhelm Witte und Herrn PD Dr. med. Carsten Klingner für die Überlassung des Themas und für die gut strukturierte Betreuung der Promotion danken und darüber hinaus dem gesamten Team des Biomagnetischen Zentrums für die sehr angenehme Arbeitsatmosphäre, die einen wesentlichen Beitrag zum Vorankommen meiner Doktorarbeit leistete. Durch die offene und freundschaftliche Umgangsweise der Mitarbeiter und Doktoranden untereinander fühlte ich mich dort von Beginn an aufgenommen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. rer. nat. Ralph Huonker, der mir stets hilfsbereit und wohlwollend entgegengekommen ist und sowohl für fachliche als auch für organisatorische Fragen jederzeit zur Verfügung stand. Seine konstruktiven Anmerkungen bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Versuche waren äußerst wertvoll für deren Fortschritt.

Weiterhin danke ich Frau Tina Radtke vom Biomagnetischen Zentrum für die tatkräftige Unterstützung bei den Probandenmessungen. Außerdem möchte ich Frau Dr. rer. nat. Theresa Götz vom Institut für medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation und Herrn Philipp Baumbach vom Biomagnetischen Zentrum für die Beratung bei der statistischen Analyse meinen herzlichen Dank aussprechen.

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mir während des gesamten Medizinstudiums und der Anfertigung der Dissertation liebevoll und unterstützend zur Seite gestanden haben. Ich danke euch von ganzem Herzen!

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich Herr PD Dr. med. Carsten Klingner, Herr Dr. rer. nat. Ralph Huonker und Frau Dr. rer. nat. Theresa Götz bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Felizitas Langer

Jena, den 22. Mai 2018